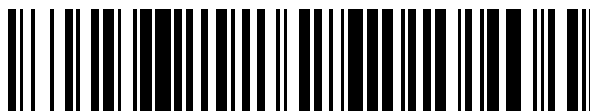


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 279**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2009 E 09783085 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2334672**

54 Título: **Compuestos de 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina como inhibidores de SSAO**

30 Prioridad:

16.09.2008 SE 0801979
20.10.2008 US 106734 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2014

73 Titular/es:

PROXIMAGEN LIMITED (100.0%)
3rd Floor 91-93 Farringdon Road
London EC1M 3LN, GB

72 Inventor/es:

OLIVER, KATHRYN;
SAVORY, EDWARD;
HIGGINBOTTOM, MICHAEL y
HORGAN, ANNE VIET-ANH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 440 279 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

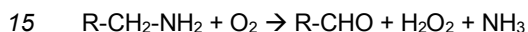
Compuestos de 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina como inhibidores de SSAO

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina de fórmula (I), que son inhibidores de actividad de SSAO. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para uso en el tratamiento o prevención de afecciones médicas en donde la inhibición de la actividad de SSAO sea beneficiosa, tales como enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios.

Técnica anterior

10 La amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO), conocida también como proteína-1 de adhesión vascular (VAP-1) o amina oxidasa-3 que contiene cobre (AOC3), pertenece a la familia de enzimas de amina oxidasas que contienen cobre (EC.1.4.3.6). Los miembros de esta familia de enzimas son sensibles a la inhibición por semicarbazida, y utilizan ion cúprico y cofactor de topaquinona (TPQ) derivado de proteína en la desaminación oxidativa de aminas primarias a aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco de acuerdo con la siguiente reacción:



Los sustratos conocidos para la SSAO humana incluyen metilamina y aminoacetona endógenas, así como algunas aminas xenobióticas tales como bencilamina [Lyles, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1996**, *28*, 259-274; Klinman, *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647(1-2)*, 131-137; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11(10)*, 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* **2004**, *25(1-2)*, 303-315]. Análogamente a otras amina oxidasas que contienen cobre, el análisis de secuencia de DNA y la determinación de la estructura sugieren que la SSAO humana unida a tejido es una glicoproteína homodimérica que consta de dos subunidades de 90-100 kDa ancladas a la membrana plasmática por un único dominio transmembránico N-terminal [Morris et al., *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 9388-9392; Smith et al., *J. Exp. Med.* **1998**, *188*, 17-27; Airene et al., *Protein Science* **2005**, *14*, 1964-1974; Jakobsson et al., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2005**, *61(Pt II)*, 1550-1562].

25 Se ha encontrado actividad de SSAO en diversos tejidos, entre ellos tejido muscular liso vascular y no vascular, endotelio y tejido adiposo [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1984**, *17*, 223-256; Nakos & Gossrau, *Folia Histochem. Cytobiol.* **1994**, *32*, 3-10; Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 1055-1059; Castillo et al., *Neurochem. Int.* **1998**, *33*, 415-423; Lyles & Pino, *J. Neural. Transm. Suppl.* **1998**, *52*, 239-250; Jaakkola et al., *Am. J. Pathol.* **1999**, *155*, 1953-1965; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 563-572; Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* **2001**, *22*, 211-216]. Además, la proteína SSAO se encuentra en el plasma sanguíneo, y esta forma soluble parece tener propiedades similares a las de la forma unida a tejido [Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 1055-1059; Kurkijarvi et al., *J. Immunol.* **1998**, *161*, 1549-1557]. Se ha demostrado recientemente que la SSAO circulante humana y de roedores se origina a partir de la forma unida a tejido [Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* **2003**, *163(5)*, 1921-1928; Abella et al., *Diabetologia* **2004**, *47(3)*, 429-438; Stolen et al., *Circ. Res.* **2004**, *95(1)*, 50-57], mientras que en otros mamíferos la SSAO plasmática/sérica también está codificada por un gen separado, al que se ha denominado AOC4 [Schwelberger, *J. Neural. Transm.* **2007**, *114(6)*, 757-762].

El papel fisiológico exacto de esta abundante enzima está aún por determinar en su totalidad, pero parece que la SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y regulación celulares. Por ejemplo, hallazgos recientes sugieren que la SSAO desempeña un papel tanto en la captación de glucosa mediada por GLUT4 [Enrique-Tarancon et al., *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8025-8032; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 563-572] como en la diferenciación de adipocitos [Fontana et al., *Biochem. J.* **2001**, *356*, 769-777; Mercier et al., *Biochem. J.* **2001**, *358*, 335-342]. además, se ha demostrado que la SSAO está implicada en procesos inflamatorios en los cuales actúa como una proteína de adhesión para leucocitos [Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* **2001**, *22*, 211-216; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition", compilado por K. Ley, **2007**, páginas 237-251], y también podría un papel en el desarrollo y mantenimiento de la matriz del tejido conjuntivo [Langford et al., *Cardiovasc. Toxicol.* **2002**, *2(2)*, 141-150; Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* **2003**, *163(5)*, 1921-1928]. Además, recientemente se ha descubierto una conexión entre SSAO y angiogénesis [Noda et al., *FASEB J.* **2008**, *22(8)*, 2928-2935].

50 Varios estudios en seres humanos han demostrado que la actividad de SSAO en el plasma sanguíneo es elevada en afecciones tales como insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes melitus, enfermedad de Alzheimer e inflamación [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1984**, *17*, 223-256; Boomsma et al., *Cardiovasc. Res.* **1997**, *33*, 387-391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* **1998**, *37*, 87-92; Kurkijarvi et al., *J. Immunol.* **1998**, *161*, 1549-1557; Boomsma et al., *Diabetologia* **1999**, *42*, 233-237; Meszaros et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1999**, *24*, 299-302; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647(1-2)*, 193-199; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11(10)*, 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* **2004**, *25(1-2)*, 303-315; del Mar Hernandez et al., *Neurosci. Lett.* **2005**, *384(1-2)*, 183-187]. No están claros los mecanismos que subyacen a estas alteraciones de la actividad enzimática. Se ha sugerido que los aldehídos y el peróxido de hidrógeno reactivos producidos por las amina oxidasas endógenas contribuyen a la progresión de enfermedades cardiovasculares, complicaciones diabéticas y enfermedad de

Alzheimer [Callingham et al., *Prog. Brain Res.* **1995**, 106, 305-321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* **1998**, 37, 87-92; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, 1647(1-2), 193-199; Jiang et al., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **2008**, 34(2), 194-204]. Además, la actividad enzimática de SSAO está implicada en el proceso de extravasación de leucocitos en lugares de inflamación, en donde se ha demostrado que la SSAO está fuertemente expresada en el endotelio vascular [Salmi et al., *Immunity* **2001**, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*", compilado por K. Ley, **2007**, páginas 237-251]. En consecuencia, se ha sugerido que la inhibición de SSAO tiene un valor terapéutico en la prevención de complicaciones diabéticas y en enfermedades inflamatorias [Ekblom, *Pharmacol. Res.* **1998**, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* **2001**, 14(3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 315(2), 553-562].

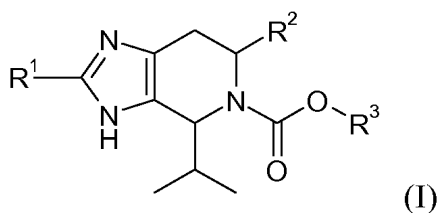
Los animales desprovistos de SSAO son claramente normales desde el punto de vista fenotípico, pero presentan una pronunciada disminución de las respuestas inflamatorias desencadenadas en respuesta a diversos estímulos inflamatorios [Stolen et al., *Immunity* **2005**, 22(1), 105-115]. Además, se ha demostrado que el antagonismo de su función en animales de tipo salvaje dentro de múltiples modelos animales de enfermedad humana (por ejemplo, inflamación de la pata inducida por carrageenano, colitis inducida por oxazolona, inflamación pulmonar inducida por lipopolisacáridos, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxinas) mediante el empleo de anticuerpos y/o moléculas pequeñas resulta protector por reducir la infiltración de leucocitos, disminuir la gravedad del fenotipo morbooso, y disminuir los niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias [Kirtan et al., *Eur. J. Immunol.* **2005**, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **2007**, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*", compilado por K. Ley, **2007**, páginas 237-251; Noda et al., *FASEB J.* **2008**, 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* **2008**, 22(8), 2928-2935]. Esta protección antiinflamatoria parece ser proporcionada a través de un amplio abanico de modelos inflamatorios, todos ellos con mecanismos causativos independientes, en lugar de estar limitados a una enfermedad o modelo de enfermedad particulares. Esto sugeriría que la SSAO puede ser un punto nodal clave para la regulación de la respuesta inflamatoria, y parece por tanto probable que los inhibidores de SSAO sean fármacos antiinflamatorios eficaces en un amplio abanico de enfermedades humanas.

La invención descrita en la presente memoria se refiere a nuevos derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina como una nueva clase de inhibidores de SSAO químicamente diferentes, con características biológicas, farmacológicas y farmacocinéticas que los hacen apropiados para el uso como agentes profilácticos o terapéuticos en un amplio abanico de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios humanos. Esta capacidad terapéutica está diseñada para bloquear la acción de la enzima SSAO, reducir los niveles de productos proinflamatorios de la enzima (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco), y al tiempo disminuir también la capacidad adhesiva de las células inmunitarias y en consecuencia su activación y final extravasación. Las enfermedades en las cuales se espera que tal actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades en donde las células inmunitarias desempeñan un papel destacado en la iniciación, el mantenimiento o la resolución de la patología, tales como la esclerosis múltiple, artritis y vasculitis.

El documento WO 00/63208 describe derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina con actividad agonista o antagonista sobre el receptor H3 de histamina para uso en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria, obesidad, diabetes e inflamación. El documento EP 531874 presenta derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina que tienen actividad inhibidora de angiotensina II, que pueden ser utilizados como agentes hipotensores. El documento US 5,091,390 describe inhibidores de receptor de angiotensina II basados en tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina que son útiles para el tratamiento de trastornos del SNC. El documento GB 2028798 se refiere a derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina para preparar compuestos antiulcerosos y anticolinérgicos. El documento WO 02/38153 describe el uso de ciertos derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina como inhibidores de SSAO para el tratamiento de diabetes y complicaciones vasculares.

45 Descripción de la invención

Sorprendentemente se ha descubierto que la actividad inhibidora de SSAO de derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina resulta drásticamente incrementada por la presencia de un grupo isopropilo en la posición 4 de estos compuestos. Tales compuestos son por lo tanto útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales sea beneficiosa la inhibición de la actividad de SSAO. Así, son potencialmente útiles para el tratamiento o prevención de inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunitarios o autoinmunitarios. En consecuencia, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I),



tal como se define en la reivindicación 1

En una realización preferida de la invención, R¹ es H.

R² está preferiblemente seleccionado de hidrógeno, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NR^{4A}R^{4B}.

Más preferiblemente, R² está seleccionado de hidrógeno, -C(O)O-alquilo C₁₋₃ y -C(O)NR^{4A'}R^{4B'}, en donde R^{4A'} y R^{4B'} están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno y alquilo C₁₋₂.

5 En una realización muy preferida, R² es hidrógeno, -C(O)OMe, -C(O)NH₂ ó -C(O)NHMe.

R³ está preferiblemente seleccionado de halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroariloxi-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, en donde cualquier resto arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno y alquilo C₁₋₄.

10 Más preferiblemente, R³ está seleccionado de halo-alquilo C₁₋₂, halo-alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₂, di(alquil C₁₋₂)amino-alquilo C₁₋₂, fenil-alquilo C₁₋₂, fenoxi-alquilo C₁₋₂, heteroaril C₅₋₆-alquilo C₁₋₂, heteroariloxi C₅₋₆-alquilo C₁₋₂, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₂, y en donde cualquier resto fenilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno y alquilo C₁₋₂.

15 En una realización muy preferida, R³ es 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxietilo, dimetilaminoetilo, bencilo, piridinilmetilo, pirazinilmetilo, tiazolilmetilo, isoxazolilmetilo, fenoxietilo, piridiniloxietilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilmetilo, pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo u oxetanilmetilo, y en donde cualquier resto fenilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente monosustituido con halógeno o metilo.

Son compuestos de fórmula (I) preferidos específicos los compuestos seleccionados del grupo consistente en:

- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;
- 20 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-cloro-2,2-difluoroetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 3-clorobencilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 4-clorobencilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-2-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-3-ilmetilo;
- 25 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-4-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-cloropiridin-2-il)metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de pirazin-2-ilmetilo;
- (4S,6S)-6-(Aminocarbonil)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo;
- (4S,6S)-4-Isopropil-6-[(metilamino)carbonil]-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo;
- 30 • (4S,6S)-4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxilato de 5-bencilo y 6-metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-fenoxietilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(4-clorofenoxi)etilo;
- (4S)-4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilmetilo;
- 35 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 1,3-tiazol-2-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-metilisoxazol-3-il)metilo;
- 40 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ilo;

- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de oxetan-2-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(piridin-3-iloxi)etilo; y
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo.

5 Otro objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia. Los compuestos tal como se han definido más arriba son útiles como inhibidores de la actividad de SSAO. Así, son útiles en el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades en donde resulta beneficiosa la inhibición de la actividad de SSAO. Más específicamente, son útiles para el tratamiento o prevención de inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunitarios o autoinmunitarios.

10 En particular, se cree que compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento o prevención de artritis (tales como artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, afecciones asociadas con la inflamación del intestino (tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye el síndrome de intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades pulmonares inflamatorias (tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda), enfermedades fibróticas (que incluyen fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca y esclerosis sistémica (esclerodermia), enfermedades inflamatorias de la piel (tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, afecciones inflamatorias y/o autoinmunitarias del hígado (tales como hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante y colangitis autoinmunitaria), diabetes (de tipo I o II) y/o sus complicaciones, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades isquémicas (tales como accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión) e infarto de miocardio y/o sus complicaciones.

15 Se cree que los compuestos de la Invención son especialmente útiles para el tratamiento o prevención de vasculitis, que incluyen, sin limitación, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, angeítis leucocitoclástica cutánea y angeítis primaria del sistema nervioso central.

20 La Invención se refiere así al uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades antes mencionadas. La Invención se refiere también a métodos para el tratamiento o prevención de tales afecciones y enfermedades, que comprende administrar a un mamífero, incluido el ser humano, que necesite tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto tal como se ha definido antes.

25 Los métodos aquí bosquejados incluyen aquellos en los cuales se identifica al sujeto como necesitante de un tratamiento particular mencionado. La identificación de un sujeto con necesidad de tal tratamiento puede realizarse a juicio de un sujeto o de un profesional sanitario, y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante una prueba o método diagnóstico).

30 En otros aspectos, los métodos de la presente memoria incluyen además aquellos que comprenden vigilar la respuesta del sujeto a la administración del tratamiento. Esta vigilancia puede incluir el muestreo periódico de tejidos, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc., del sujeto como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, se preselecciona o se identifica al sujeto como necesitante de tal tratamiento por evaluación respecto a un marcador o indicador relevante de la idoneidad para dicho tratamiento.

35 En una realización, la invención se refiere a un método para vigilar el progreso del tratamiento. El método incluye el paso de determinar un nivel de marcador diagnóstico (marcador) (por ejemplo, cualquier diana o tipo celular bosquejados en la presente memoria como modulados por un compuesto de la presente memoria) o bien la medición diagnóstica (por ejemplo, cribado, análisis) en un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o sus síntomas bosquejados en la presente memoria, en donde se ha administrado al sujeto una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o sus síntomas. Se puede comparar el nivel de marcador determinado en el método con niveles conocidos de marcador, ya sea en testigos normales sanos, ya sea en otros pacientes aquejados, para establecer el estado de la enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, se determina un segundo nivel de marcador en el sujeto en un punto temporal posterior al de la determinación del primer nivel, y se comparan los dos niveles para vigilar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En algunas realizaciones preferidas, se determina un nivel de marcador pre-tratamiento, antes de comenzar el tratamiento de acuerdo con esta Invención; se puede comparar después este nivel pre-tratamiento de marcador con el nivel de marcador en el sujeto después de haber comenzado el tratamiento, a fin de determinar la eficacia del tratamiento.

40 En algunos métodos, se determina al menos una vez un nivel de marcador o actividad de marcador en un sujeto. La comparación de los niveles de marcador, por ejemplo con otra medida de nivel de marcador obtenida con anterioridad o con posterioridad del mismo paciente, de otro paciente, o de un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia de acuerdo con la Invención están teniendo el efecto deseado, permitiendo así el ajuste

conveniente de los niveles de dosis. La determinación de los niveles de marcador se puede realizar empleando cualquier método de muestreo/ensayo de expresión adecuado conocido en la técnica o descrito en la presente memoria. Preferiblemente, primero se extrae de un sujeto una muestra de tejido o fluido. Los ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejidos, células de la boca o la mejilla, y las muestras de cabello que contengan raíces. Otras muestras adecuadas serán conocidas para el experto en la materia. La determinación de los niveles de proteína y/o los niveles de ARNm (por ejemplo, los niveles de marcador) en la muestra se puede realizar utilizando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluye, sin limitación, inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radiomarcaje/radioensayo, métodos de tinción/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

Definiciones

10 Las siguientes definiciones regirán a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas.

Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se contemplan como partes del abanico de "alquilo C₁₋₆" todos sus subgrupos tales como alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂, alquilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₅, alquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₃, alquilo C₃₋₆, alquilo C₄₋₅, etc. Los ejemplos de dicho "alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo y pentilo y hexilo de cadena lineal y ramificada.

Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "halo-alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado sustituido con uno o más átomos de halógeno. La expresión halo-alquilo C₁₋₆ incluye fluoro-alquilo C₁₋₆, cloro-alquilo C₁₋₆, bromo-alquilo C₁₋₆ y yodo-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de dicho halo-alquilo C₁₋₆ incluyen 2-fluoroetilo, fluorometilo, clorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo y 2-cloro-2,2-difluoroetilo.

20 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "hidroxi-alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por OH. Los ejemplos de dicho hidroxi-alquilo C₁₋₆ incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 2-hidroxi-2-metilpropilo.

La expresión derivada "alcoxi C₁₋₆" debe interpretarse análogamente cuando está unido un grupo alquilo C₁₋₆ al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Se contemplan como partes del abanico de "alcoxi C₁₋₆" todos sus subgrupos tales como alcoxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₂₋₆, alcoxi C₂₋₅, alcoxi C₂₋₄, alcoxi C₂₋₃, alcoxi C₃₋₆, alcoxi C₄₋₅, etc. Los ejemplos de dicho "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi y pentoxi y hexoxi de cadena lineal y ramificada, etc.

30 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado que está enlazado a un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado a través de un átomo de oxígeno de dicho alcoxi C₁₋₆. Los ejemplos representativos de tales grupos incluyen metoximetilo y etoxietilo.

Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "halo-alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde el grupo alcoxi C₁₋₆ está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de dicho halo-alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ incluyen 2,2,2-trifluoroetoxietilo y trifluorometoxietilo.

35 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "acilo C₁₋₆" indica un grupo carbonilo que está unido a través de su átomo de carbono a un átomo de hidrógeno (es decir, un grupo formilo) o a un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, donde alquilo es como se ha definido antes. Se contemplan como partes del abanico de "acilo C₁₋₆" todos sus subgrupos tales como acilo C₁₋₅, acilo C₁₋₄, acilo C₁₋₃, acilo C₁₋₂, acilo C₂₋₆, acilo C₂₋₅, acilo C₂₋₄, acilo C₂₋₃, acilo C₃₋₆, acilo C₄₋₅, etc. Los grupos acilo ilustrativos incluyen formilo, acetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo.

40 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "arilo C₆₋₁₀" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 6 a 10 átomos de anillo y en donde al menos un anillo es un anillo aromático. Son ejemplos de grupos arilo C₆₋₁₀ el fenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo (indanilo), 1-naftilo, 2-naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

45 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo arilo C₆₋₁₀ que está conectado directamente a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen fenilmetilo (es decir, bencilo) y feniletilo.

Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "ariloxi C₆₋₁₀-acilo C₁₋₄" se refiere a un grupo arilo C₆₋₁₀ que está conectado a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado a través de un átomo de oxígeno puenteante. Los ejemplos de tales grupos incluyen fenoximetilo y fenoxietilo.

50 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, el término "heteroarilo" se refiere un sistema anular heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado que comprende de 5 a 10 átomos de anillo y en donde uno o más de los átomos de anillo son distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, azufre u oxígeno. Sólo un anillo es necesario que sea aromático y dicho resto heteroarilo puede estar conectado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o de nitrógeno de cualquier anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, quinazolinilo, indolilo, indolinilo,

isoindolilo, isoindolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo y cromanilo.

5 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "heteroaril-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo heteroarilo que está directamente conectado a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado a través de un átomo de carbono o de nitrógeno de dicho sistema anular. Los ejemplos de tales grupos incluyen piridinilmetilo, pirazinilmetilo, tiazolilmetilo e isoxazolilmetilo.

10 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "heteroariloxi-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo heteroarilo que está conectado a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado a través de un átomo de oxígeno puenteante. Los ejemplos de tales grupos incluyen piridiniloxietilo y piraziniloximetilo.

15 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los sistemas anulares bicíclicos pueden ser o bien condensados o bien puenteados. En un sistema anular cicloalquílico puenteado, dos átomos de carbono no adyacentes de un anillo monocíclico están conectados por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos de dicho cicloalquilo C₃₋₈ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo y ciclooctilo, así como biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y biciclo[3.2.1]octilo. Se contemplan como partes del abanico de "cicloalquilo C₃₋₈" todos sus subgrupos tales como cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilo C₄₋₅, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilo C₅₋₆, cicloalquilo C₆₋₈ y cicloalquilo C₆₋₇.

20 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que está directamente unido a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄ incluyen ciclopentilmetilo y ciclohexiletilo.

25 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, el término "heterociclilo" o la expresión "anillo heterocíclico" se refieren a un sistema anular monocíclico no-aromático, completamente saturado o parcialmente insaturado, con preferencia completamente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo con al menos un heteroátomo tal como O, N ó S, y los restantes átomos de anillo son carbono. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azepinilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, piranilo, dioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo y 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo. Cuando está presente, el átomo de azufre puede estar en una forma oxidada (es decir, S=O ó O=S=O). Son grupos heterocíclicos ilustrativos que contienen azufre en forma oxidada el 1,1-dióxido-tiomorfolinilo y 1,1-dióxido-isotiazolidinilo.

35 Salvo que se especifique o se indique otra cosa, la expresión "heterociclil-alquilo C₁₋₄" se refiere a un anillo heterocíclico que está directamente unido a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado a través de un átomo de carbono o de nitrógeno de dicho sistema anular. Los ejemplos de grupos heterociclil-alquilo C₁₋₄ incluyen oxetanilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo y pirrolidinilmetilo.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

40 "Ciano" se refiere al radical -CN.

"Opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o circunstancia subsiguientemente descrito puede ocurrir pero no es necesario que ocurra, y que la memoria descriptiva incluye casos en donde el suceso o circunstancia ocurre, y casos en los que no.

45 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y tampoco indeseable biológicamente o de otro modo, e incluye ser útil para uso veterinario y para uso farmacéutico en seres humanos. El término "tratamiento", tal como se emplea en la presente memoria, incluye profilaxis de la afección o trastorno citado, o mejora o eliminación del trastorno una vez que ha aparecido.

50 "Una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico en el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o bien subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de si siente un efecto).

"Profármacos" se refiere a compuestos que pueden convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis a un compuesto biológicamente activo de la invención. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero es convertido *in vivo* a un compuesto activo de la invención. Típicamente, los profármacos son rápidamente transformados *in vivo* para proporcionar el compuesto de la invención progenitor, por

ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco ofrece usualmente ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª edición, Elsevier Academic Press (2004), páginas 498-549). Se pueden preparar profármacos de un compuesto de la invención mediante la modificación de grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, amino o mercapto, presentes en un compuesto de la invención de manera tal que las modificaciones son escindidas, ya sea en la manipulación de rutina o bien *in vivo*, para dar el compuesto de la invención progenitor. Los ejemplos de profármaco incluyen, sin limitación, derivados de acetato, formiato y succinato de grupos con funcionalidad hidroxilo o bien derivados de fenilcarbamato de grupos con funcionalidad amino.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dados comprenderán también todas las sales, hidratos, solvatos y N-óxidos del mismo. Además, una fórmula o nombre químico dados comprenderán todas las formas tautómeras y estereoisómeras del mismo. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

Los enantiómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o bien como mezclas racémicas (iguales) o desiguales de dos enantiómeros. Los diastereómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o bien como mezclas de diastereómeros. Los diastereómeros incluyen también isómeros geométricos, que pueden estar presentes en sus formas *cis* o *trans* puras o bien como mezclas de éstas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados como tales o bien, cuando sea apropiado, como sales farmacológicamente aceptables (sales por adición de ácido o de base) de los mismos. Se pretende que las sales por adición farmacológicamente aceptables que se mencionan a continuación comprendan las formas salinas por adición de ácido y de base no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos sean capaces de formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables tratando la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos ilustrativos incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Son formas salinas por adición de base ilustrativas las sales de sodio, de potasio y de calcio, y sales con aminas farmacológicamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina. Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sal por adición" comprende también solvatos que los compuestos y sus sales son capaces de formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Composiciones

Para el uso clínico, los compuestos de la invención son formulados en formulaciones farmacéuticas para diversos modos de administración. Se apreciará que se pueden administrar compuestos de la invención junto con un vehículo, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por cualquier vía adecuada, preferiblemente mediante administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), sublingual, transdérmica, intratecal, transmucosal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

Otras formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las formulaciones farmacéuticas se preparan usualmente mezclando la sustancia activa, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, con vehículos, diluyentes o excipientes farmacológicamente aceptables convencionales. Son ejemplos de excipientes el agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, almidón-glicolato de sodio, hidrogenofosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal y similares. Tales formulaciones pueden contener también otros agentes farmacológicamente activos, y aditivos convencionales, tales como estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes aromatizantes, tampones y similares. Usualmente, la cantidad de compuestos activos se sitúa entre 0,1-95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0,2-20% en peso en preparaciones para uso parenteral y más preferiblemente entre 1-50% en peso en preparaciones para administración por vía oral.

Las formulaciones se pueden preparar además mediante métodos conocidos tales como granulación, compresión, microencapsulación, revestimiento por rociado, etc. Las formulaciones se pueden preparar mediante métodos convencionales en las formas farmacéuticas de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Se pueden preparar formulaciones líquidas disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en agua u otro vehículo adecuado. Los comprimidos y gránulos se pueden revestir de una manera convencional. Para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces durante períodos de tiempo prolongados, se pueden incorporar los compuestos de la invención en formulaciones de liberación lenta.

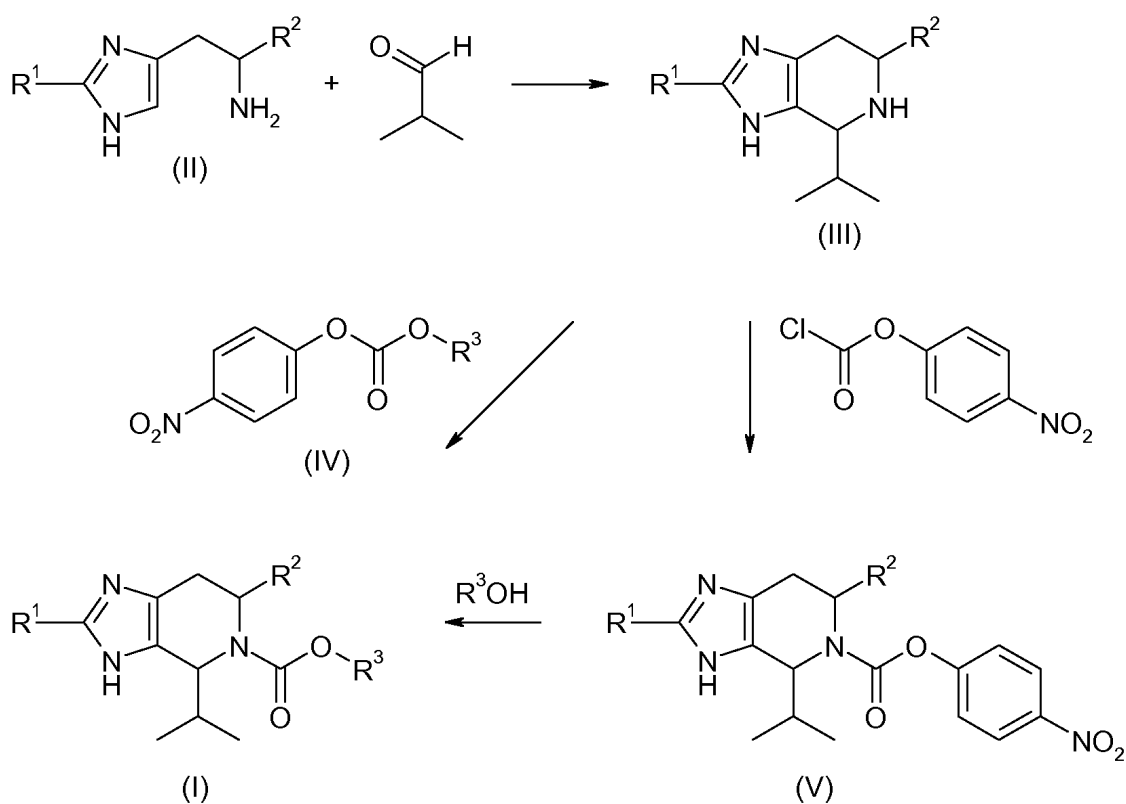
El nivel de dosis y la frecuencia de administración del compuesto específico variarán dependiendo de diversos factores, que incluyen la potencia del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de

acción de ese compuesto, la edad del paciente, su peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad del estado a tratar y del paciente que recibe la terapia. La dosis diaria puede abarcar, por ejemplo, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, administrados de una sola vez o en múltiples dosis, por ejemplo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg cada vez. Normalmente, tal dosis se administra por vía oral, pero también se puede elegir la administración parenteral.

Preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden preparar mediante, o de manera análoga a, métodos convencionales. La preparación de intermedios y compuestos de acuerdo con los ejemplos de la presente invención puede ser ilustrada en particular mediante el siguiente Esquema 1. Las definiciones de variables en las estructuras de los esquemas de la presente memoria son acordes a las de elementos correspondientes en las fórmulas dibujadas en la presente memoria.

Esquema 1. Ruta sintética general para la preparación de compuestos de fórmula (I)



15 en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido en la fórmula (I).

Un intermedio clave en la síntesis de compuestos de la invención es el derivado de 4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina de fórmula (III), que se puede preparar convenientemente por condensación con isobutiraldehído del derivado (II) de histamina apropiado. Después se pueden obtener fácilmente compuestos de fórmula (I) mediante la instalación de espaciadores de uretano que contengan R^3 en este intermedio (III). Típicamente, los espaciadores de uretano incorporados en compuestos de fórmula (I) han sido sintetizados utilizando cloroformiato de 4-nitrofenilo como agente activante, pero también se pueden utilizar para este fin otros agentes activantes. Tales agentes incluyen, sin limitación, por ejemplo fosgeno para formar cloroformiatos de alcohol, o carbonilimidazol (CDI) para formar carboxilatos de imidazol.

En un procedimiento, el alcohol R^3OH apropiado es activado por transformación en el correspondiente derivado de 4-nitrofenilcarbonato (IV). Después se trata el intermedio (III) con este carbonato (IV) en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA, NMM o trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (I) deseado.

En otro procedimiento, primeramente se transforma el intermedio (III) en su 4-nitrofenilcarbamato correspondiente por tratamiento con cloroformiato de 4-nitrofenilo. A continuación se trata subsiguientemente el carbamato activado (V) con el alcohol R^3OH apropiado, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) deseado.

30 La formación de la funcionalidad uretano es típicamente un procedimiento en dos pasos, pero también se puede

llevar a cabo en una reacción en un solo recipiente por formación *in situ* del intermedio activado. En dicho procedimiento, primeramente se hacen reaccionar el alcohol R³OH y cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA, NMM o trietilamina), tras de lo cual se añade intermedio (III) a la mezcla de reacción.

Todas estas alternativas están ilustradas en la sección experimental que sigue.

- 5 Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales de reacción son conocidas para un especialista en la técnica. Las condiciones de reacción particulares para ejemplos de la invención también se describen en la sección experimental.

Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos de fórmula (I), o bien están disponibles comercialmente, o bien se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

- 10 Los procedimientos que se describen más adelante en la sección experimental se pueden llevar a cabo para proporcionar un compuesto de la invención en forma de una base libre o bien como una sal por adición de ácido. Se puede obtener una sal por adición farmacéuticamente aceptable disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales por adición de ácidos a partir de compuestos básicos. Con anterioridad se han mencionado ejemplos de ácidos que forman sales por adición.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono quirales, y por tanto se pueden obtener en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, como un enantiómero puro, o bien como una mezcla de enantiómeros (racemato) o como una mezcla que contenga diastereómeros. La separación de mezclas de isómeros ópticos para obtener enantiómeros puros es bien conocida en la técnica y se puede conseguir, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de sales con ácidos ópticamente activos (quirales) o mediante separación cromatográfica sobre columnas quirales.

- 20 Los productos químicos empleados en las rutas sintéticas bosquejadas en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores y reactivos para protección de grupos y para desprotección de grupos. Son ejemplos de grupos protectores el *t*-butoxicarbonilo (Boc), bencilo y tritilo (trifenilmetilo). Los métodos descritos en lo que antecede pueden incluir también adicionalmente pasos, ya sea antes o después de los pasos específicamente descritos en la presente memoria, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados a fin de permitir en última instancia la síntesis de los compuestos. Además, diversos pasos de síntesis pueden ser llevados a cabo en una secuencia u orden alternativos para proporcionar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar
- 25 compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, compilador, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

- 30 Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

Ac	Acetato
Aq	Acuoso
d	Día
DCM	Diclorometano
40 DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
45 ES ⁺	Electrospray
h	Hora(s)
HBTU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	<i>N</i> -Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de altas prestaciones

	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	LCMS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
	M	Molar
	[MH ⁺]	Ion molecular protonado
5	min	Minutos
	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	RP	Fase invertida
	MS	Espectrometría de masas
10	RT	Tiempo de retención
	sat	Saturado
	sec	Segundos
	THF	Tetrahidrofurano
	TFA	Acido trifluoroacético
15	TMS	Tetrametilsilano

La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La enumeración de una realización en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas.

20 A continuación se ilustrará adicionalmente la invención mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos específicos que siguen deben ser tomados como meramente ilustrativos, y no limitantes en modo alguno del resto de la memoria descriptiva. Sin más elaboración, se cree que un especialista en la técnica puede, basado en la descripción de la presente memoria, hacer uso de la presente invención en su grado máximo. **Ejemplos y compuestos intermedios**

25 Métodos experimentales

Todos los reactivos eran de calidad comercial y se utilizaron según se recibieron, sin más purificación, salvo que se especifique otra cosa. En todo los casos se utilizaron disolventes de calidad reactivo. La resonancia magnética nuclear (NMR) de ¹H se registró en un espectrómetro Bruker DPX-400 a 400 MHz. Todos los espectros fueron registrados utilizando disolvente residual o bien tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. La LCMS analítica se realizó en un espectrómetro de masas Waters ZQ conectado a un sistema HPLC Agilent 1100. La HPLC analítica se realizó en un sistema Agilent 1100. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un Agilent MSD-TOF conectado a un sistema HPLC Agilent 1100. Durante los análisis, la calibración fue verificada mediante dos masas y automáticamente corregida en caso necesario. Los espectros fueron registrados en modo de electro spray positivo. El intervalo de masas registrado fue de *m/z* 100-1100. Se utilizó la detección de los picos de masa por perfil. La cromatografía rápida o "flash" se realizó, o bien en un sistema CombiFlash Companion equipado con columnas de sílice RediSep o bien en un sistema Flash Master Personal equipado con gigatubos de sílice Strata SI-1. La HPLC en fase invertida se realizó en un sistema Gilson (bomba Gilson 322 con una bomba equilibradora Gilson 321 y automuestreador Gilson 215) equipado con columnas Phenomenex Synergi Hydro RP de 150 x 10 mm, YMC ODS-A 100/150 x 20 mm o bien Chirobiotic T 250 x 10 mm. La cromatografía en columna en fase invertida se realizó en un sistema Gilson (bomba Gilson 321 y colector de fracciones Gilson FC204) equipado con columna de sílice Merck LiChroprep[®] RP-18 (40-63 μm). Las irradiaciones con microondas se realizaron utilizando un microondas Biotage. Los compuestos fueron nombrados automáticamente utilizando ACD 6.0. Todos los compuestos fueron secados en una estufa de vacío durante una noche.

Los datos de HPLC y LCMS analíticas se obtuvieron con:

45 Sistema A: Phenomenex Synergi Hydro RP (C18, 30 x 4.6 mm, 4 μm), gradiente 5-100% CH₃CN (+0,085% de TFA) en agua (+0,1% de TFA), 1,5 mL/min, con un tiempo de gradiente de 1,75 min, 200 nm, 30 °C; o bien

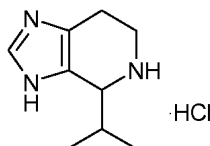
Sistema B: Phenomenex Synergi Hydro RP (C18, 150 x 4.6 mm, 4 μm), gradiente 5-100% de CH₃CN (+0,085% de TFA) en agua (+0,1% de TFA), 1,5 mL/min con un tiempo de gradiente de 7 min, 200 nm, 30 °C.

Los datos de HPLC quiral se obtuvieron con:

Sistema C: Chirobiotic V modo iónico polar (150 x 4,6 mm), 70% de MeOH en tampón de formiato amónico acuoso 10 mM, 1,0 mL/min, a lo largo de 10 min, 200 nm, 30 °C.

Intermedio 1

5 Hidrocloruro de 4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina

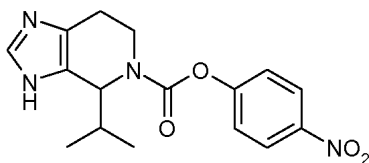


10 Se disolvió dihidrocloruro de histamina (61,9 g, 336 mmol) en una disolución de NaOH (33,6 g, 841 mmol) en agua (125 mL) y MeOH (500 mL), y se añadió isobutiraldehído (61,4 mL, 672 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C, bajo reflujo, durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó el pH a 7 con disolución acuosa 1 M de HCl (250 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en MeOH caliente (300 mL), se dejó reposar durante 1 h, se filtró y se eliminaron a vacío los disolventes. Se agitó el residuo en MeOH (50 mL) y acetona (400 mL) durante 2 h y se enfrió a 4 °C durante 2 h. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con acetona (100 mL) para proporcionar hidrocloreto de 4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (33,0 g, 48,7%) en forma de un sólido blanco.

15 LCMS analítica: pureza >90% (Sistema A, R_t = 0,51 min), ES^+ : 166,4 [MH]⁺.

Intermedio 2

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 4-nitrofenilo

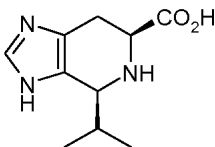


20 Se disolvieron Intermedio 1 (2,78 g, 8,28 mmol, pureza 60%) y DIPEA (5,27 mL, 30,3 mmol) en DCM (100 mL). Se enfrió a 0 °C la mezcla de reacción y se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (4,07 g, 20,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se lavó la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 4-nitrofenilo (5,28 g, bruto) en forma de una goma amarilla.

25 HPLC analítica: pureza 41% (Sistema B, R_t = 4,70 min); LCMS analítica: pureza 86% (Sistema A, R_t = 1,70 min), ES^+ : 331,0 [MH]⁺.

Intermedio 3

Acido (4S,6S)-4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico



30 Se disolvió L-histidina (10,0 g, 43,8 mmol) en una disolución de NaOH (7,73 g, 193 mmol) en agua (25 mL) y MeOH (100 mL), y se añadió isobutiraldehído (11,8 mL, 129 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C, bajo reflujo, durante 24 h. Se ajustó el pH a 7 con disolución acuosa 1 M de HCl y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en EtOH caliente y se enfrió a temperatura ambiente. Se separó mediante filtración el precipitado y se concentraron a vacío las aguas madres, se lavó con acetona (100 mL) y se secó para proporcionar ácido 4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (18,6 g, bruto, mezcla 6:1 de diastereoisómeros (4S,6S):(4R,6S)).

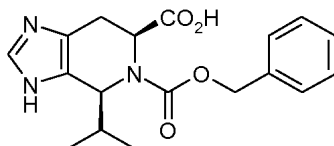
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) (diastereómeros D1 y D2 observados en una proporción 6:1): δ_H 3,96 (1H, m, D1), 3,93 (1H, d ancho, J 6,5Hz, D2), 3,84 (1H, dd, J 8,2 y 5,3Hz, D2), 3,49 (1H, dd, J 11,1 y 4,2Hz, D1), 3,05 (1H, dd, J 15,8 y 5,3Hz, D2), 3,01 (1H, ddd, J 15,4, 4,2 y 1,7Hz, D1), 2,92 (1H, ddd, J 15,8, 8,2 y 0,9Hz, D2), 2,72 (1H, ddd, J 15,4,

11,1 y 2,5Hz, D1), 2,38 (1H, m, D1) y 2,19 (1H, m, D2).

Mediante experimentos de ¹H NMR nOe se determinó que la estereoquímica relativa del diastereoisómero principal era *cis*.

Intermedio 4

5 Acido (4S,6S)-5-[(benciloxi)carbonil]-4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

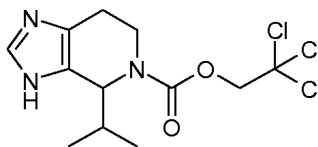


Se disolvió Intermedio 3 (8,60 g, 47,8 mmol) en Et₂O (25 mL) y disolución acuosa 2 M de NaOH (82 mL, 164 mmol), y se enfrió a 0 °C la mezcla de reacción. Se añadió cloroformiato de bencilo (12,9 mL, 90,4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en el transcurso de 16 h. Se añadió MeOH (50 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 60 h. Se ajustó el pH a 7 con disolución acuosa 1 M de HCl y se eliminaron a vacío los disolventes. Se agitó el residuo en MeOH (50 mL) y se eliminó mediante filtración el precipitado blanco resultante. Se eliminaron a vacío los disolventes para proporcionar una goma bruta anaranjada (17,0 g). Se agitaron 11,0 g de este residuo en EtOH/EtOAc caliente, se enfrió y se eliminó mediante filtración el precipitado resultante. Se eliminaron a vacío los disolventes y se purificó el residuo mediante recristalización en MeOH/Et₂O caliente para proporcionar ácido (4S,6S)-5-[(benciloxi)carbonil]-4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (2,50 g, 13,8%) en forma de un sólido blanco.

LCMS analítica: pureza >95% (Sistema A, R_t = 1,53 min), ES⁺: 344,6 [MH]⁺.

Ejemplo 1

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

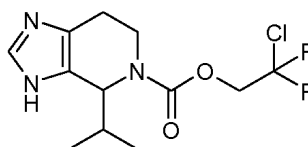


Se suspendió Intermedio 1 (2,33 g, 3,50 mmol, pureza 45%) en DCM (20 mL), y se añadieron DIPEA (1,83 mL, 10,5 mmol) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,06 mL, 7,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (30 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) y con agua (20 mL), y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (20 mL) y se añadió disolución acuosa 1M de NaOH (10 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se ajustó el pH a 7 con disolución acuosa 1 M de HCl y se eliminaron a vacío los disolventes. Se repartió el residuo entre DCM (20 mL) y agua (20 mL) y se lavó la capa orgánica con agua (20 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/min, gradiente de 50% a 70% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (97 mg, 8%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,6% (Sistema B, R_t = 4,88 min); LCMS analítica: pureza 99,8% (Sistema B, R_t = 5,23 min), ES⁺: 342,3 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₂H₁₆Cl₃N₃O₂: 339,0308, hallada 339,0311.

Ejemplo 2

35 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-cloro-2,2-difluoroetilo



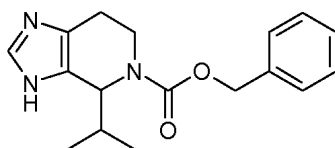
Se disolvió 2-cloro-2,2-difluoroetanol (1,69 g, 14,5 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (1,40 mL, 14,5 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,93 g, 14,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (1,87 g, 2,97 mmol, pureza 32%) y DIPEA (2,52 mL, 14,5 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 2 d. Se eliminaron a vacío los disolventes, se

disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (6 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2% y 4% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 150 x 20 mm, 5 μm, 15 mL/min, elución isocrática a 55% (en el transcurso de 12 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-cloro-2,2-difluoroetilo (13,0 mg, 1,4%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,0% (Sistema B, R_T = 4,47 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,95 min), ES⁺: 308,0 [35CIMH]⁺ y 310,0 [37CIMH]⁺; HRMS calculada para C₁₂H₁₆ClF₂N₃O₂: 307,0899, hallada 307,0898.

Ejemplo 3

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo

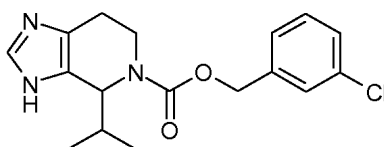


Se disolvió alcohol bencílico (0,88 g, 8,10 mmol) en DCM (10 mL) y se enfrió a 0 °C la mezcla de reacción. Se añadieron NMM (0,89 mL, 8,10 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (1,63 g, 8,10 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (1,16 g, 3,17 mmol, pureza 55%) y DIPEA (2,69 mL, 15,4 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 18 h. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en EtOAc (120 mL), se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, de 0% a 5% de MeOH en DCM), y mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/min, gradiente de 40% a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10% y YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/min, gradiente de 0% a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10% para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (65,8 mg, 6,9%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,74 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,99 min), ES⁺: 300,0 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₇H₂₁N₃O₂: 299,1634, hallada 299,1636.

Ejemplo 4

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 3-clorobencilo

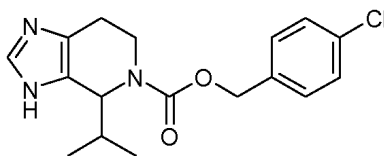


Se disolvió éster 4-nitro-fenílico de éster 3-cloro-bencílico de ácido carbónico (1,34 g, 4,40 mmol) en DCM (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron una disolución de Intermedio 1 (1,00 g, 1,79 mmol, pureza 36%) y DIPEA (0,70 mL, 6,60 mmol) en DCM (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó en vacío el disolvente y se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1M de NaOH (6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminaron a vacío los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (8 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/min, gradiente de 40% a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 3-clorobencilo (116 mg, 19,5%) en forma de una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 98,8% (Sistema B, R_T = 5,06 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 5,47 min), ES⁺: 334,0 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₇H₂₀ClN₃O₂: 333,1244, hallada 333,1252.

Ejemplo 5

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 4-clorobencilo

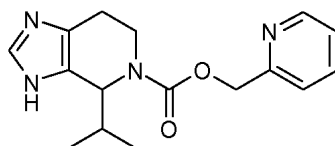


Se suspendió (4-cloro-fenil)-metanol (0,51 g, 3,60 mmol) en DCM (10 mL) y se añadieron, a 0 °C, NMM (0,35 mL, 3,60 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,73 g, 3,6 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (500 mg, 1,49 mmol, pureza 60%) y DIPEA (940 µL, 5,40 mmol) en DCM (10 mL) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 15 h. Se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (6 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 µm, 25 mL/min, gradiente de 50% a 80% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 4-clorobencilo (29,5 mg, 5,9%) en forma de una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 98,6% (Sistema B, R_T = 5,14 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 5,49 min), ES⁺: 334,0 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₇H₂₀ClN₃O₂: 333,1244, hallada 333,1237.

15 Ejemplo 6

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-2-ilmetilo

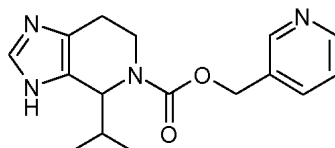


Se suspendió NaH (0,22 g, 5,0 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF anhidro (15 mL), se enfrió a 0 °C la suspensión y se añadió 2-piridilmetanol (0,55 g, 5,0 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 1 h y se añadió a una disolución agitada de Intermedio 2 (0,66 g, 2,00 mmol, pureza 70%) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron dos porciones adicionales semejantes de NaH y 2-piridilmetanol en THF al cabo de 18 y 36 h, respectivamente. Después de 54 h se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL), se eliminaron a vacío los disolventes, y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 1%, 2% y 5% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 µm, 15 mL/min, gradiente de 0% a 70% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua (1% de ácido fórmico)). Se desaló el residuo utilizando K₂CO₃ en DCM para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-2-ilmetilo (86,4 mg, 14,4%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,16 min); LCMS analítica: pureza 97,9% (Sistema B, R_T = 3,55 min), ES⁺: 301,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₆H₂₀N₄O₂: 300,1586, hallada 300,1581.

Ejemplo 7

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-3-ilmetilo



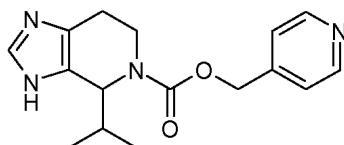
Se suspendió NaH (0,19 g, 4,80 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF anhidro (5 mL), se enfrió a 0 °C la suspensión y se añadió 3-piridilcarbinol (0,40 mL, 4,00 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 30 min y después se añadió a una disolución de Intermedio 2 (1,33 g, 4,00 mmol, pureza 70%) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron dos porciones adicionales semejantes de NaH y 3-piridilcarbinol en THF al cabo de 7 y 25 h, respectivamente. Después de 4 d se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL)

seguido de 2%, 4%, 5% y 10% de MeOH en DCM (200 mL cada vez) y HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 μ m, 15 mL/min, gradiente de 0% a 80% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua (1% de ácido fórmico) y Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 μ m, 15 mL/min, gradiente de 0% a 40% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua (1% de ácido fórmico)). Se desaló el residuo utilizando K_2CO_3 en DCM para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-3-ilmetilo (46,3 mg, 3,8%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_t = 3,07 min); LCMS analítica: pureza 99% (Sistema B, R_t = 3,07 min), ES^+ : 301,6; HRMS calculada para $C_{16}H_{20}N_4O_2$: 300,1586, hallada 300,1579.

10 Ejemplo 8

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-4-ilmetilo

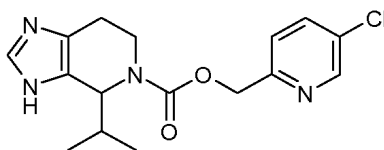


Se disolvieron Intermedio 1 (476 mg, 1,65 mmol, pureza 70%) y DIPEA (1,39 mL, 8,00 mmol) en DMF (20 mL) y se añadió éster piridin-4-ilmetílico de éster 4-nitro-fenílico de ácido carbónico (1,10 g, 4,00 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y se añadió disolución acuosa 1 M de NaOH (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en DCM (40 mL) y se lavó con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (5 x 40 mL). Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase invertida en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26 mm (100 g), 30 mL por minuto, gradiente de 0% a 100% (en el transcurso de 35 min) de MeOH en agua y LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26 mm (100 g), 30 mL por minuto, gradiente de 50% a 100% (en el transcurso de 35 min) de MeOH en agua) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 150 x 20 mm, 5 μ m, 15 mL/min, gradiente de 0% a 50% (en el transcurso de 12 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-4-ilmetilo (82 mg, 16,5%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_t = 3,05 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_t = 3,42 min), ES^+ : 301,1 $[MH]^+$; HRMS calculada para $C_{16}H_{20}N_4O_2$: 300,1586, hallada 300,1568.

Ejemplo 9

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-cloropiridin-2-il)metilo



Se disolvió ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico (2,00 g, 12,7 mmol) en THF (12 mL) a 0 $^{\circ}C$ y se añadió a una disolución de borano-THF (19,0 mL, 1 M en THF, 19,0 mmol). Se añadió THF (10 mL) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y se calentó a 70 $^{\circ}C$, bajo reflujo, durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 $^{\circ}C$, se desactivó con disolución acuosa 6 M de HCl (4 mL) y se agitó la disolución durante 2 h y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre H_2O (75 mL) y DCM (75 mL). Se lavó la capa acuosa con DCM (3 x 75 mL), se ajustó a pH 9 con NaOH acuoso 4 M (3 mL) y se extrajo con DCM (3 x 75 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para proporcionar 5-cloropiridina-2-metanol (0,83 g, 45%) en forma de una goma de color pardo.

HPLC analítica: pureza 79,5% (Sistema B, R_t = 3,04 min); LCMS analítica: pureza 85% (Sistema A, R_t = 1,15 min), ES^+ : 143,97 $[^{35}CIMH]^+$ y 145,98 $[MH^{37}Cl]^+$.

Se suspendió NaH (80,0 mg, 2,00 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (10 mL), se enfrió a 0 $^{\circ}C$ la suspensión y se añadió 5-cloropiridina-2-metanol (0,29 g, 2,00 mmol). Se agitó la suspensión a 0 $^{\circ}C$ durante 30 min y después se añadió a una disolución de Intermedio 2 (0,65 g, 2,00 mmol, pureza 70%) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron dos porciones adicionales semejantes de NaH y 5-cloropiridina-2-metanol en THF al cabo de 2 y 3 d, respectivamente. Después de 4 d se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se eliminaron a vacío los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (4 x 100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se

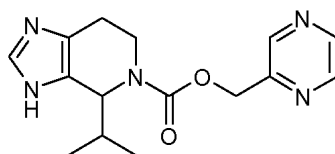
eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4%, 5% y 10% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 μ m, 15 mL/min, gradiente de 20% a 80% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua (1% de ácido fórmico)).

5 Se desaló el residuo utilizando K_2CO_3 para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-cloropiridin-2-il)metilo (7,91 mg, 1,2%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,2% (Sistema B, R_T = 4,40 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,25 min), ES^+ : 335,10 [^{35}Cl MH] $^+$ y 337,10 [MH ^{37}Cl] $^+$; HRMS calculada para $C_{16}H_{19}ClN_4O_2$: 334,1197, hallada 334,1189.

Ejemplo 10

10 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de pirazin-2-ilmetilo



Se suspendió NaH (0,22 g, 5,60 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (10 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió pirazin-2-il metanol (0,49 mL, 5,00 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 30 min y después se añadió a una disolución de Intermedio 2 (0,66 g, 2,00 mmol, pureza 70%) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional semejante de NaH y pirazin-2-il metanol en THF al cabo de 18 h. Después de 2 d se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (120 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (6 x 100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 μ m, 15 mL/min, gradiente de 0% a 100% (en el transcurso de 12 min) y después 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua (1% de ácido fórmico)). El residuo fue desalado utilizando K_2CO_3 en DCM para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de pirazin-2-ilmetilo (62,9 mg, 10,4%) en forma de un sólido blanco.

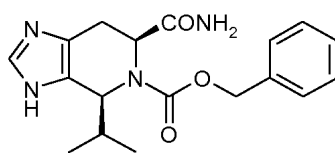
15 a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional semejante de NaH y pirazin-2-il metanol en THF al cabo de 18 h. Después de 2 d se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes.

20 Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (120 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (6 x 100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 μ m, 15 mL/min, gradiente de 0% a 100% (en el transcurso de 12 min) y después 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua (1% de ácido fórmico)). El residuo fue desalado utilizando K_2CO_3 en DCM para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de pirazin-2-ilmetilo (62,9 mg, 10,4%) en forma de un sólido blanco.

25 HPLC analítica: pureza 99,2% (Sistema B, R_T = 3,59 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,99 min), ES^+ : 302,1 [MH] $^+$; HRMS calculada para $C_{15}H_{19}N_5O_2$: 301,1539, hallada 301,1527.

Ejemplo 11

(4S,6S)-6-(Aminocarbonil)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo



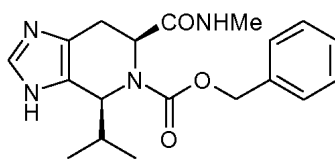
30 Se disolvieron Intermedio 4 (572 mg, 1,67 mmol) y cloruro amónico (178 mg, 3,33 mmol) en DMF (5 mL), y se añadieron DIPEA (1,16 mL, 6,66 mmol), HOBt (338 mg, 2,50 mmol) y HBTU (948 mg, 2,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 d y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (100 mL) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (80 mL). Se lavó la capa orgánica con disolución acosa saturada de $NaHCO_3$ (80 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4%, 5% y 10% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 40% a 70% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar (4S,6S)-6-(aminocarbonil)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (163 mg, 28,7%) en forma de un sólido blanco.

35 Se disolvieron Intermedio 4 (572 mg, 1,67 mmol) y cloruro amónico (178 mg, 3,33 mmol) en DMF (5 mL), y se añadieron DIPEA (1,16 mL, 6,66 mmol), HOBt (338 mg, 2,50 mmol) y HBTU (948 mg, 2,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 d y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (100 mL) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (80 mL). Se lavó la capa orgánica con disolución acosa saturada de $NaHCO_3$ (80 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4%, 5% y 10% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 40% a 70% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar (4S,6S)-6-(aminocarbonil)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (163 mg, 28,7%) en forma de un sólido blanco.

40 HPLC analítica: pureza 99,4% (Sistema B, R_T = 4,20 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,13 min), ES^+ : 343,7 [MH] $^+$; HRMS calculada para $C_{18}H_{22}N_4O_3$: 342,1692, hallada 342,1683.

Ejemplo 12

(4S,6S)-4-Isopropil-6-[(metilamino)carbonil]-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo

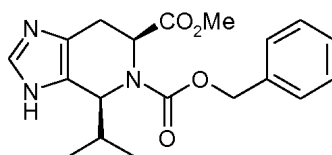


Se disolvió Intermedio 4 (200 mg, 0,58 mmol) en DMF (3 mL) y se añadieron NMM (160 μ L, 1,46 mmol), EDC-HCl (246 mg, 1,28 mmol), HOBt (197 mg, 1,46 mmol) y metilamina (0,87 mL, 2 M en THF, 1,75 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 d. Se eliminaron a vacío los disolventes. Se repartió el residuo entre EtOAc (50 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL). Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 50 mL), se secó (MgSO_4) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 30% a 90% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 40% a 80% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar (4S,6S)-4-isopropil-6-[(metilamino)carbonil]-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (5 mg, 2,41%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 98,4% (Sistema B, $R_t = 4,40$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_t = 4,37$ min), ES^+ : 357,7 $[\text{MH}]^+$; HRMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 356,1848, hallada 356,1843.

Ejemplo 13

(4S,6S)-4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxilato de 5-bencilo y 6-metilo



Se disolvió Intermedio 3 (1,00 g, 4,80 mmol) en MeOH (10 mL) y se añadió HCl concentrado (10 mL). Se calentó a 85 $^{\circ}\text{C}$ la mezcla de reacción durante 4 h. Se eliminaron a vacío los disolventes para proporcionar dihidrocloruro de (6S)-4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo (mezcla de diastereómeros 4S y 4R; 1,42 g, bruto, 100%).

LCMS analítica: pureza 88% (Sistema A, $R_t = 0,51$ min), ES^+ : 224,54 $[\text{MH}]^+$.

Se disolvió dihidrocloruro de (6S)-4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo (mezcla de diastereómeros 4S y 4R; 1,42 g, 4,80 mmol) y DIPEA (4,18 mL, 24,0 mmol) en THF (20 mL), se enfrió a 0 $^{\circ}\text{C}$ la mezcla de reacción y se añadió cloroformiato de bencilo (1,37 mL, 9,60 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en el transcurso de 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío el filtrado para proporcionar una mezcla 2:1 de (6S)-4-isopropil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-3,5,6(4H)-tricarboxilato de 3,5-dibencilo y 6-metilo y (6S)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxilato de 5-bencilo y 6-metilo (mezcla de diastereómeros 4S y 4R; 3,05 g, bruto).

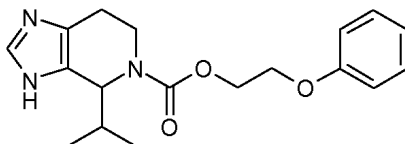
LCMS analítica: pureza 23% (Sistema A, $R_t = 1,65$ min), ES^+ : 358,5 y 66% ($R_t = 2,24$ min), ES^+ : 492,6.

Se disolvió una mezcla 2:1 de (6S)-4-isopropil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-3,5,6(4H)-tricarboxilato de 3,5-dibencilo y 6-metilo y (6S)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxilato de 5-bencilo y 6-metilo (mezcla de diastereómeros 4S y 4R; 600 mg, ~1,20 mmol) en DMF (6 mL) y se añadió metilamina (1,22 mL, 2 M en THF, 2,44 mmol). Se dividió la mezcla de reacción en tres partes iguales. La primera mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. La segunda mezcla de reacción fue calentada a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 4 h, se añadió metilamina (0,20 mL, 2 M en THF, 0,41 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80 $^{\circ}\text{C}$, bajo reflujo, durante 18 h. La tercera mezcla de reacción fue calentada utilizando un microondas Biotage (100 $^{\circ}\text{C}$, absorción alta, pre-agitación 20 segundos) durante 20 min, se añadió metilamina (0,20 mL, 2 M en THF, 0,41 mmol) y se calentó la mezcla de reacción utilizando un microondas Biotage (120 $^{\circ}\text{C}$, absorción alta, pre-agitación 20 sec) durante 20 min. Se añadió metilamina (1,00 mL, 2 M en THF, 2,00 mmol) y calentó la mezcla de reacción utilizando un microondas Biotage (160 $^{\circ}\text{C}$, absorción alta, pre-agitación 20 sec) durante 20 min. Se combinaron las tres mezclas de reacción y se eliminaron a vacío los disolventes. Se repartió el residuo entre EtOAc (30 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL). Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (MgSO_4) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4% y 5% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 40% a 90% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar (4S,6S)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxilato de 5-bencilo y 6-metilo (46,2 mg, 2,7%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,7% (Sistema B, $R_t = 4,93$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_t = 4,86$ min), ES^+ : 358,6 $[MH]^+$; HRMS calculada para $C_{19}H_{23}N_3O_4$: 357,1689, hallada 357,1687.

Ejemplo 14

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-fenoxietilo



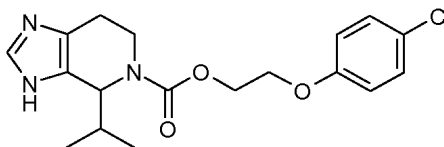
5

Se suspendieron 2-fenoxi-etanol (500 mg, 3,60 mmol) y NMM (0,36 g, 0,35 mL, 3,60 mmol) en DCM (10 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,72 g, 3,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (900 mg, 1,47 mol, pureza 33%) y DIPEA (940 μ L, 5,40 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 15 h, se lavó con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (6 x 100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (2 x 100 mL), salmuera (2 x 100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 30% a 50% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 50% a 70% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-fenoxietilo (27,2 mg, 5,6%) en forma de una goma blanca.

20 HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_t = 4,79$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_t = 5,17$ min), ES^+ : 330,1 $[MH]^+$; HRMS calculada para $C_{18}H_{23}N_3O_3$: 329,1739, hallada 329,1729.

Ejemplo 15

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(4-clorofenoxi)etilo

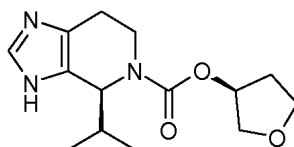


25 Se disolvieron 2-(*p*-clorofenoxi)etanol (0,73 g, 4,20 mmol) y NMM (0,55 mL, 5,70 mmol) en DCM (10 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,15 g, 5,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (0,70 g, 1,74 mmol, pureza 50%) y DIPEA (1,48 mL, 8,50 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 d. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (6 x 100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 70 a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (2-(4-clorofenoxi)etilo (40,0 mg, 6,3%) en forma de un sólido blanco.

35 HPLC analítica: pureza 99,7% (Sistema B, $R_t = 5,21$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_t = 5,54$ min), ES^+ : 364,0 $[MH^{35}Cl]^+$ y 366,0 $[MH^{37}Cl]^+$; HRMS calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_3$: 363,1350, hallada 363,1350.

Ejemplo 16

(4S)-4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo



40

Se suspendió NaH (0,40 g, 10,0 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF anhidro (20 mL), se enfrió a

0 °C y se añadió (S)-3-hidroxitetrahydrofurano (0,88 g, 0,68 mL, 10,0 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 30 min y después se añadió a una disolución de Intermedio 2 (3,30 g, 10,0 mmol, pureza 70%) en THF (60 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron dos porciones adicionales semejantes de NaH y (S)-3-hidroxitetrahydrofurano en THF al cabo de 5 y 29 h, respectivamente. Después de 2 d se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4% y 5% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 µm, 25 mL/min, gradiente de 30% a 60% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3S)-tetrahydrofuran-3-ilo (34,8 mg, 1,1%) en forma de un sólido blanco.

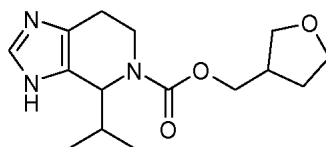
HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,63 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,01 min), ES⁺: 280,1 [MH]⁺.

Se disolvió 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3S)-tetrahydrofuran-3-ilo (39,91 mg) en tampón de formiato amónico 10 mM y MeOH (2 mL, 1:1) y se purificó dos veces mediante HPLC quiral en fase invertida (Chirobiotic T 250 x 10 mm, 3 mL/min, elución isocrática 70% de MeOH en tampón de formiato amónico 10 mM (40 min), pH 7,4) para proporcionar un único diastereoisómero asignado como (4S)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3S)-tetrahydrofuran-3-ilo (6,90 mg, ee 99%).

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,63 min); HPLC quiral: pureza 99,5% (Sistema C, R_T = 2,22 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,90 min), ES⁺: 280,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₄H₂₁N₃O₃: 279,1583, hallada 279,1571.

Ejemplo 17

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de tetrahydrofuran-3-ilmetiló

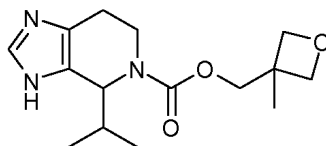


Se disolvieron tetrahydro-3-furan-metanol (0,61 mL, 6,40 mmol) y NMM (0,64 g, 0,70 mL, 6,40 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,28 g, 6,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución de Intermedio 1 (0,50 g, 2,48 mmol) en DCM (20 mL) y DIPEA (2,11 mL, 12,1 mmol) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (120 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL)) seguido de 2%, 4%, 5% y 10% de MeOH en DCM (200 mL cada vez) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 µm, 25 mL/min, gradiente de 20% a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10% y YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 µm, 25 mL/min, gradiente de 20% a 80% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de tetrahydrofuran-3-ilmetiló (37,8 mg, 5,2%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,83 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,89 min), ES⁺: 294,7 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₅H₂₃N₃O₃: 293,1739, hallada 293,1744.

Ejemplo 18

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metiló



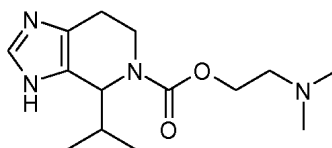
Se suspendió NaH (0,19 g, 4,80 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF anhidro (10 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió 3-metil-3-oxetano-metanol (0,41 g, 4,00 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 30 min y después se añadió a una disolución de Intermedio 2 (1,33 g, 4,00 mmol, pureza 70%) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron dos porciones adicionales semejantes de NaH y

3-metil-3-oxetano-metanol en THF al cabo de 8 y 32 h, respectivamente. Después de 50 h se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4%, 5%, 10% y 20% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y mediante HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL/min, gradiente de 20% a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo (68,2 mg, 5,8%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,80 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,08 min), ES⁺: 294,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₅H₂₃N₃O₃: 293,1739, hallada 293,1740.

Ejemplo 19

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo

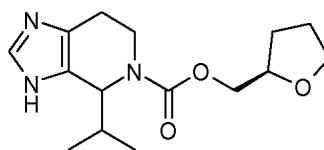


Se disolvió N,N-dimetiletanolamina (1,46 mL, 14,5 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (1,40 mL, 14,5 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (2,93 g, 13,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (2,36 g, 3,6 mmol) y DIPEA (2,53 mL, 14,5 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 2 d. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (6 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2% y 4% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL por minuto, gradiente 40% a 80% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo (7 mg, 0,7%) en forma de una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 98,6% (Sistema B, R_T = 2,90 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 2,81 min), ES⁺: 281,8 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₄H₂₄N₄O₂: 280,1899, hallada 280,1905.

Ejemplo 20

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetilo

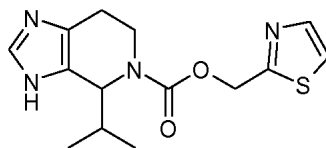


Se disolvió alcohol (R)-tetrahidrofurfurílico (1,00 g, 9,80 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (0,99 g, 0,94 mL, 9,80 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (1,97 g, 9,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (1,87 g, 3,6 mmol) y DIPEA (2,53 mL, 14,5 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 2 d. Se eliminaron a vacío los disolventes, y se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (6 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase invertida (LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm (100 g), 30 mL por minuto, gradiente de 0% a 20% (en el transcurso de 5 min) a 90% (en el transcurso de 40 min) de MeOH en agua) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 150 x 20 mm, 5 μm, 15 mL por minuto, gradiente de 50% a 65% (en el transcurso de 12 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetilo (46,7 mg, 4,4%) en forma de una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 99,4% (Sistema B, R_T = 3,75 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,29 min), ES⁺: 294,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₅H₂₃N₃O₃: 293,1739, hallada 293,1738.

Ejemplo 21

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 1,3-tiazol-2-ilmetilo

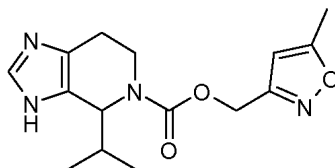


5 Se disolvió 2-hidroximetiltiazol (0,97 g, 8,40 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (0,85 g, 0,81 mL, 8,40 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,70 g, 8,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (2,18 g, 4,20 mmol) y DIPEA (1,64 g, 2,21 mL, 12,7 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 19 h. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 d y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (6 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2% y 4% de MeOH en DCM (200 mL cada vez)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 150 x 20 mm, 5 µm, 25 mL por minuto, gradiente de 20% a 80% (en el transcurso de 12 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 1,3-tiazol-2-il-metilo (51,8 mg, 4,0%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,5% (Sistema B, R_T = 3,81 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,27 min), ES⁺: 307,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₄H₁₈N₄O₂S: 306,1150, hallada 306,1153.

Ejemplo 22

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-metilisoxazol-3-il)metilo

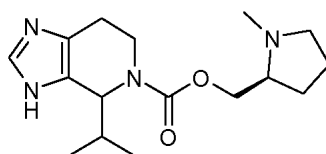


20 Se disolvió 5-metilisoxazol-3-metanol (1,64 g, 14,5 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (1,47 g, 1,40 mL, 14,5 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,93 g, 14,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (1,87 g, 3,60 mmol) en DCM (20 mL) y DIPEA (1,87 g, 2,52 mL, 14,5 mmol) y se agitó la disolución resultante durante 3 d y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (8 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (6 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase invertida (LiChroprep RP-18, 40-63 µm, 460 x 26 mm (100 g), 30 mL por minuto, gradiente de 0% a 20% (en el transcurso de 5 min) a 90% (en el transcurso de 40 min) de MeOH en agua) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 150 x 20 mm, 5 µm, 25 mL por minuto, gradiente de 40% a 80% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-metilisoxazol-3-il)metilo (107 mg, 9,7%) en forma de una goma incolora.

35 HPLC analítica: pureza 99,5% (Sistema B, R_T = 4,09 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 4,51 min), ES⁺: 305,2 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₅H₂₀N₄O₃: 304,1535, hallada 304,1538.

Ejemplo 23

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metilo



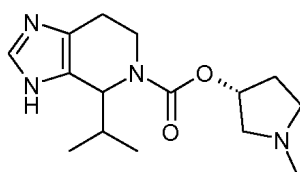
40 Se suspendió NaH (0,19 g, 5,00 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (10 mL) a 0 °C y se añadió (S)-N-metilpirrolidina-2-metanol (0,47 mL, 4,80 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 30 min y se añadió a una disolución de Intermedio 2 (1,33 g, 4,00 mmol) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura

ambiente. Se añadió una porción adicional semejante de NaH y *N*-metilpirrolidina-metanol en THF al cabo de 8 h. Después de 18 h se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4%, 5%, 10%, y 20% MeOH en DCM (200 mL)) y HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 µm, 15 mL por minuto, gradiente de 0% a 60% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua [1% de ácido fórmico]). El residuo fue desalado utilizando K₂CO₃ en DCM para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de [(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metilo (52,1 mg, 4,2%) en forma de una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,09 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,44 min), ES⁺: 307,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₆H₂₆N₄O₂: 306,2056, hallada 306,2068.

Ejemplo 24

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3*R*)-1-metilpirrolidin-3-ilo

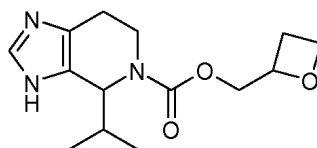


Se suspendió NaH (0,19 g, 5,00 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (10 mL) a 0 °C y se añadió (*R*)-1-metilpirrolidin-3-ol (0,47 mL, 4,00 mmol). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 30 min y se añadió a una disolución de Intermedio 2 (1,33 g, 4,00 mmol) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron dos porciones adicionales semejantes de NaH y (*R*)-1-metilpirrolidin-3-ol en THF al cabo de 18 y 26 h, respectivamente. Después de 44 horas se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL), se lavó con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 ml) seguido de 2%, 4%, 5%, 10% y 20% de MeOH en DCM (200 mL)) y HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 µm, 15 mL por minuto, gradiente de 0% a 30% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua [1% de ácido fórmico]). El residuo fue desalado utilizando K₂CO₃ en DCM para proporcionar (4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3*R*)-1-metilpirrolidin-3-ilo (32,3 mg, 2,7%) en forma de una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 2,99 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,36 min), ES⁺: 293,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₅H₂₄N₄O₂: 292,1899, hallada 292,1910.

Ejemplo 25

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de oxetan-2-ilmetilo

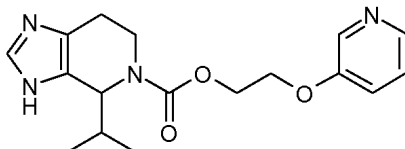


Se disolvió 2-hidroximetiloxetano (0,71 g, 8,10 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (0,89 mL, 8,10 mmol) y clorofornio de 4-nitrofenilo (1,63 g, 8,10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (1,16 g, 3,90 mmol) y DIPEA (2,69 mL, 15,4 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 18 h. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (120 mL), se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (4 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 ml) seguido de 2%, 4% y 5% de MeOH en DCM (200 mL)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 µm, 25 mL por minuto, gradiente de 20% a 100% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de oxetan-2-ilmetilo (93,4 mg, 8,7%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,58 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,84 min), ES⁺: 280,1 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₄H₂₁N₃O₃: 279,1583, hallada 279,1594.

Ejemplo 26

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(piridin-3-iloxi)etilo

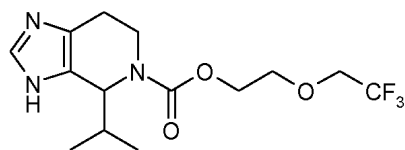


5 Se disolvió 2-(3-piridiloxi)etanol (0,62 g, 4,40 mmol) en DCM (10,0 mL) a 0 °C y se añadieron NMM (0,50 mL, 4,40 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (0,90 g, 4,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una disolución de Intermedio 1 (0,35 g, 2,10 mmol) y DIPEA (1,10 g, 1,50 mL, 8,50 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó la disolución resultante durante 3 d. Se eliminaron a vacío los disolventes, se disolvió el residuo en MeOH (4 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (4 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (60 mL), se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (5 x 40 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, gigatubo de sílice, DCM (200 mL) seguido de 2%, 4%, 5% y 10% de MeOH en DCM (200 mL)) y HPLC en fase invertida (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μm, 25 mL por minuto, gradiente de 0% a 40% (en el transcurso de 7 min) y después 100% (3 min) de MeOH en MeOH/agua al 10%) para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(piridin-3-iloxi)etilo (7,4 mg, 1%) en forma de un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,4% (Sistema B, R_T = 3,21 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 3,20 min), ES⁺: 331,5 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₇H₂₂N₄O₃: 330,1692, hallada 330,1701.

Ejemplo 27

4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo



20 Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol (0,57 mL, 3,60 mmol) en THF (5 mL), se añadió NaH (146 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 3,60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió cloroforniato de 4-nitrofenilo (726 mg, 3,60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. Se disolvió Intermedio 1 (297mg, 1,80 mmol) en THF (5 mL) y se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron tres porciones adicionales semejantes de NaH, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol y cloroforniato de 4-nitrofenilo en THF al cabo de 8, 24 y 32 h, respectivamente. Después de 104 h se desactivó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se eliminaron a vacío los disolventes. Se disolvió el residuo en MeOH (10 mL) y disolución acuosa 1 M de NaOH (6 mL) y se agitó durante 1,5 h. Se eliminaron a vacío los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (6 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminaron a vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC en fase invertida (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10 mm, 10 μm, 15 mL por minuto, gradiente de 0% a 50% (en el transcurso de 12 min) a 100% (en el transcurso de 3 min) de MeOH en agua para proporcionar 4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo (3 mg, 0,5%) en forma de una goma de color amarillo pálido.

35 HPLC analítica: pureza 99,3% (Sistema B, R_T = 4,49 min); LCMS analítica: pureza 97,1% (Sistema B, R_T = 4,50 min), ES⁺: 336,5 [MH]⁺; HRMS calculada para C₁₄H₂₀F₃N₃O₃: 335,1457, hallada 335,1467. **Ensayos biológicos**

Ensayo biológico de los inhibidores de enzima SSAO

40 Todos los ensayos se realizaron a temperatura ambiente con SSAO humana expresada recombinantemente, purificada. La enzima se preparó esencialmente tal como se describe en Ohman et al. (*Protein Expression and Purification* **2006**, *46*, 321-331). La actividad de enzima se midió con bencilamina como sustrato y se utilizó la producción de peróxido de hidrógeno para la detección. En una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación por peróxido de hidrógeno de 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina produjo resorufina, que es un compuesto muy fluorescente (Zhout y Panchuk-Voloshina, *Analytical Biochemistry* **1997**, *253*, 169-174; Amplex[®] Red Hydrogen Peroxide/peroxidase Assay kit, Invitrogen A22188).

45 En pocas palabras, se disolvieron compuestos de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 10 mM. Las medidas de dosis-respuesta se realizaron o bien preparando diluciones en serie 1:10 en DMSO para producir una curva de 7 puntos, o bien preparando diluciones en serie 1:3 en DMSO para producir curvas de 11 puntos. Las concentraciones máximas fueron ajustadas dependiendo de la potencia de los compuestos, y la

5 posterior dilución en tampón de reacción (fosfato de sodio 50 mM, pH 7,4) proporcionó una concentración final de DMSO \leq 2%. Se dejaron preincubar la enzima y compuestos en placas de microvaloración de fondo plano durante aproximadamente 60 minutos antes de iniciar la reacción mediante la adición de una mezcla de HRP, bencilamina y reactivo Amplex. Después se midió la intensidad de fluorescencia en varios puntos temporales (15 minutos, 20 minutos y 30 minutos), excitando a 544 nm y leyendo la emisión a 590 nm). Las concentraciones finales de los reactivos en los pozos de valoración fueron: enzima SSAO 2 μ g/ml, bencilamina 100 μ M, reactivo Amplex 20 μ M, HRP 0,1 U/mL y concentraciones variables de compuesto de prueba. La inhibición se midió como % de disminución de la señal en comparación con un testigo sin inhibidor (sólo DMSO diluido). De todos los puntos con datos se sustrajo la señal de fondo a partir de una muestra que no contenía enzima SSAO. Se ajustaron los datos a un modelo logístico de cuatro parámetros y se calcularon valores de CI_{50} utilizando los programas GraphPad Prism 4 o XLfit 4.

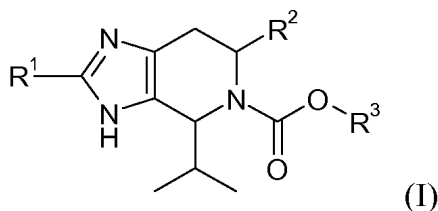
10 Los compuestos de la invención ilustrados tuvieron en general un valor de CI_{50} de 1-1000 nM. En la tabla siguiente se muestran los valores de CI_{50} obtenidos para compuestos representativos:

Compuesto	CI_{50} (nM)
Ejemplo 7	34
Ejemplo 14	48
Ejemplo 17	91

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



5 o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ está seleccionado de:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₆, y
- (c) -NR^{4A}R^{4B};

10 R² está seleccionado de:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₆,
- (c) halo-alquilo C₁₋₆,
- (d) hidroxialquilo C₁₋₆,

15 (e) alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

(f) halo-alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

(g) N(R^{4A}R^{4B})-alquilo C₁₋₆,

(h) -C(O)NR^{4A}R^{4B}, y

(i) -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

20 R³ está seleccionado de:

- (a) alquilo C₁₋₆,
- (b) halo-alquilo C₁₋₆,
- (c) hidroxialquilo C₁₋₆,
- (d) alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

25 (e) halo-alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

(f) N(R^{4A}R^{4B})-alquilo C₁₋₆,

(g) aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄,

(h) heteroaril-alquilo C₁₋₄,

(i) ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄,

30 (j) heteroariloxi-alquilo C₁₋₄,

(k) cicloalquilo C₃₋₈,

(l) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄,

(m) heterociclilo, y

(n) heterocicliil-alquilo C₁₋₄;

en donde cualquier resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -NR^{4A}R^{4B}, y en donde cualquier resto cicloalquilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -NR^{4A}R^{4B}, y en donde

5 salvo que se indique otra cosa, el término "heterocicliilo" significa un sistema anular monocíclico no-aromático, completamente saturado o parcialmente insaturado, con preferencia completamente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo con al menos un heteroátomo tal como O, N ó S, y los restantes átomos de anillo son carbono, y en donde

10 R^{4A} y R^{4B} están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₆, y
- (c) acilo C₁₋₆,

con la salvedad de que, cuando R¹ y R² sean hidrógeno, entonces R³ no sea bencilo.

15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es H.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde R² está seleccionado de hidrógeno, -C(O)O-alquilo C₁₋₃ y -C(O)NR^{4A}R^{4B}, y en donde R^{4A} y R^{4B} están seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno y alquilo C₁₋₂.

20 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ está seleccionado de halo-alquilo C₁₋₂, halo-alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₂, di(alquil C₁₋₂)amino-alquilo C₁₋₂, fenil-alquilo C₁₋₂, fenoxi-alquilo C₁₋₂, heteroaril C₅₋₆-alquilo C₁₋₂, heteroariloxi C₅₋₆-alquilo C₁₋₂, heterocicliilo y heterocicliil-alquilo C₁₋₂, y en donde cualquier resto fenilo, heteroarilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno y alquilo C₁₋₂.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde la fórmula (I) define un compuesto seleccionado de:

- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;
- 25 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-cloro-2,2-difluoroetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 3-clorobencilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 4-clorobencilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-2-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-3-ilmetilo;
- 30 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de piridin-4-ilmetilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-cloropiridin-2-il)metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de pirazin-2-ilmetilo;
- (4S,6S)-6-(Aminocarbonil)-4-isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo;
- (4S,6S)-4-Isopropil-6-[(metilamino)carbonil]-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo;
- 35 • (4S,6S)-4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5,6-dicarboxilato de 5-bencilo y 6-metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-fenoxietilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(4-clorofenoxi)etilo;
- (4S)-4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3S)-tetrahidrofuran-3-ilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilmetilo;
- 40 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo;

- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (2*R*)-tetrahydrofuran-2-ilmetilo;
 - 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 1,3-tiazol-2-ilmetilo;
 - 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (5-metilisoxazol-3-il)metilo;
 - 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de [(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metilo;
- 5 • 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de (3*R*)-1-metilpirrolidin-3-ilo;
- 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de oxetan-2-ilmetilo;
 - 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(piridin-3-iloxi)etilo; y
 - 4-Isopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo.
- 10 6. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto según la fórmula (I) de la reivindicación 1 en donde R¹ y R² son hidrógeno y R³ es bencilo como ingrediente activo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.
- 15 9. Un compuesto según la fórmula (I) de la reivindicación 1 en donde R¹ y R² son hidrógeno y R³ es bencilo para uso en terapia.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento o prevención de inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o uno autoinmunitario.
- 20 11. Un compuesto según la fórmula (I) de la reivindicación 1 en donde R¹ y R² son hidrógeno y R³ es bencilo para uso en el tratamiento o prevención de inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o uno autoinmunitario.
- 25 12. Un compuesto según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 en donde la inflamación o enfermedad inflamatoria o trastorno inmunitario o autoinmunitario es artritis que incluye artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica, sinovitis, vasculitis, una afección asociada con la inflamación del intestino que incluye enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, una enfermedad pulmonar inflamatoria que incluye asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda, una enfermedad fibrótica que incluye fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca y esclerosis sistémica también conocida como esclerodermia, una enfermedad inflamatoria de la piel que incluye dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, una afección inflamatoria y/o autoinmunitaria del hígado que incluye hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante y colangitis autoinmunitaria, diabetes de tipo I o II y/o sus complicaciones, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica que incluye accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión o infarto de miocardio y/o sus complicaciones.
- 30 13. Un compuesto según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde la enfermedad inflamatoria es vasculitis.
- 35