

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 850**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2014 PCT/IB2014/058840**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128585**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2014 E 14705882 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2958915**

54 Título: **Compuestos de azabenzimidazol como inhibidores de las isoenzimas de la PDE4 para el tratamiento de trastornos del SNC y otros trastornos**

30 Prioridad:

**19.02.2013 US 201361766268 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.10.2017**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CHAPPIE, THOMAS ALLEN;  
HAYWARD, MATTHEW MERRILL;  
PATEL, NANDINI CHATURBHAJ y  
VERHOEST, PATRICK ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 638 850 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 azabenzimidazol como inhibidores de las isoenzimas de la PDE4 para el tratamiento de trastornos del SNC y otros trastornos

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de azabenzimidazol de fórmula I, que son inhibidores de las isoenzimas de la PDE4, especialmente con una afinidad de unión por la isoforma PDE4B, y al uso de dichos compuestos en procedimientos para tratar determinadas enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (SNC), metabólicos, autoinmunes e inflamatorios.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares implicadas en la hidrólisis del nucleótidos adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en adenosín 5'-monofosfato (AMP). El nucleótido cíclico AMPC cíclico es sintetizado por la adenilato ciclase y sirve como mensajero secundario en varias rutas celulares.

- 15 El AMPC funciona como segundo mensajero que regula muchos procesos intracelulares dentro del cuerpo. Un ejemplo se encuentra en las neuronas del sistema nervioso central, donde la activación de las quinasas dependientes de AMPC y la posterior fosforilación de proteínas está implicada en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y la supervivencia neuronal. La complejidad de la señalización de nucleótidos cíclicos viene indicada por la diversidad molecular de las enzimas implicadas en la síntesis y la degradación de AMPC. Hay al menos diez familias de adenilato ciclase y once familias de fosfodiesterasas. Adicionalmente, se conocen diferentes tipos de neuronas que expresan múltiples isozimas de cada una de estas
- 20 clases y hay buenas evidencias de la compartimentalización y especificidad de función para diferentes isoenzimas dentro de una neurona dada.

- Un mecanismo principal para la regulación de la señalización de nucleótidos cíclicos es mediante el catabolismo del nucleótido cíclico catalizado por fosfodiesterasa. Las 11 familias conocidas de PDE están codificadas por 21 genes diferentes; cada gen típicamente da múltiples variantes de corte y empalme que contribuyen adicionalmente a la
- 25 diversidad de la isoenzima. Las familias de PDE se distinguen funcionalmente según la especificidad de sustrato del nucleótido cíclico, los mecanismos de regulación y la sensibilidad a los inhibidores. Adicionalmente, las PDE se expresan de forma diferencial en todo el organismo, incluyendo en el sistema nervioso central. Como resultado de estas distintas actividades enzimáticas y localización las diferentes isoenzimas de PDE pueden servir funciones fisiológicas distintas. Adicionalmente, los compuestos pueden inhibir de forma selectiva isoenzimas de PDE distintas
- 30 pueden ofrecer efectos terapéuticos concretos, menos efectos secundarios, o ambas cosas (Deninno, M., Future Directions in Phosphodiesterase Drug Discovery. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, de 22, 6794-6800).

- La presente invención se refiere a compuestos que tienen una afinidad de unión por la cuarta familia de PDE (es decir, PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D), y en particular, una afinidad de unión por la isoforma PDE4B. Además de
- 35 la afinidad por la isoforma PDE4B, los compuestos de la presente invención también tienen afinidad por las isoformas PDE4A y PDE4C.

- Las isoenzimas de PDE4 se caracterizan por una degradación hidrolítica de alta afinidad del segundo mensajero adenosín 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC), y por la sensibilidad a la inhibición por Rolipram™ (Schering AG); se han mostrado efectos farmacológicos beneficiosos resultantes de dicha inhibición en diversos modelos de enfermedad.
- 40 En los últimos años se ha descubierto una serie de inhibidores de PDE4. Por ejemplo, Roflumilast (Daliresp®), comercializado por Forest Pharmaceuticals, Inc., está aprobado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) para disminuir el número de brotes o el empeoramiento de los síntomas de EPOC (exacerbaciones). Apremilast (Celgene Corp.) está en desarrollo de fase III y en los ensayos clínicos se ha demostrado que apremilast es eficaz para el tratamiento de la psoriasis (Papp, K. y col., Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to
- 45 severe psoriasis: a randomized controlled trial. Lancet 2012; 380(9843):738-46).

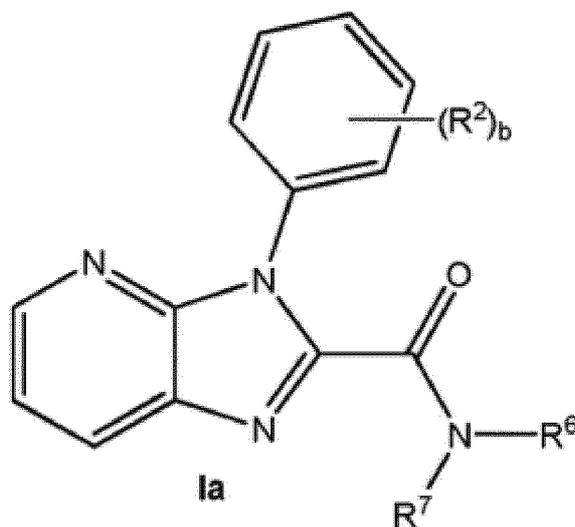
- Aunque se ha demostrado actividad farmacológica beneficiosa de los inhibidores de PDE4, un efecto secundario de estos tratamientos ha sido la inducción de efectos secundarios gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, y diarrea, que actualmente se cree que está asociado con la inhibición de la isoforma PDE4D. Se realizaron intentos
- 50 para desarrollar compuestos con una afinidad por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D (véase: Donnell, A. F. y col., Identification of piridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010; 20:2163-7; y Naganuma, K. y col., Discovery of selective PDE4B inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2009; 19:3174-6). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de desarrollar inhibidores de la PDE4, especialmente de los que tienen una afinidad por la isoforma PDE4B. En particular, sigue existiendo la necesidad de desarrollar compuestos que tienen una afinidad de unión mejorada por la isoforma PDE4B sobre la
- 55 isoforma PDE4D para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC). El descubrimiento de compuestos seleccionados de la presente invención aborda esta necesidad continua y proporciona terapias adicionales para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC), así como enfermedades y trastornos metabólicos, autoinmunes e inflamatorios. Dichas enfermedades

y trastornos incluyen, pero sin limitación, trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos, incluyendo psicosis, deterioro cognitivo, esquizofrenia, ansiedad, depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor), demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, distrofia muscular, enfermedad de células falciformes y diabetes.

- 5 El tratamiento con los inhibidores de la PDE4B de la presente invención también puede conducir a una disminución de los efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, emesis y diarrea) que se cree que están asociados con la inhibición de la isoforma PDE4D (Robichaud, A. y col., Deletion of Phosphodiesterase 4D en Mice Shortens  $\alpha$ 2-Adrenoreceptor-Mediated Anesthesia, A Behavioral Correlate of Emesis. Journal of Clinical Investigation 2002, Vol. 110, 1045-1052).
- 10 Además del desarrollo de compuestos que tienen afinidad por la isoforma PDE4B, sigue existiendo la necesidad de desarrollar compuestos que tengan afinidad por las isoformas PDE4A y PDE4C. El descubrimiento de compuestos seleccionados de la presente invención que tienen afinidad por las isoformas PDE4A y PDE4C también proporciona el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC), así como tratamiento de diversas enfermedades o trastornos metabólicos, autoinmunes e inflamatorios.

### 15 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3;

- 20 cada  $R^2$ , si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metiltio, metoxi, y trifluorometoxi;

- 25  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), y  $-(CH_2)_m$ -heteroarilo (de 5 a 10 miembros); en el que dicho alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ), y ciano; o  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que hasta tres átomos de carbono de dicho heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)NR^4R^5$ , hidroxilo, y ciano,

- 30 en el que  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ); y m está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, o 2.

Los compuestos de la invención incluyen los ejemplos 1, 3-13, 16-36, 40-46, 48-60, 62-63, 65-70, 72, 74-79, 84 y 87-92 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe en el presente documento.

- 35 Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la isoforma PDE4B.

Además, los compuestos de fórmula I son inhibidores de las isoformas PDE4A y PDE4C.

- Los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos, incluyendo, pero sin limitación, disfunción cognitiva, psicosis, esquizofrenia, depresión, demencia, ansiedad, trastorno bipolar afectivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis múltiple (EM) y neurotrastornos inflamatorios, además de como huésped de otras enfermedades o trastornos en un mamífero asociados con la actividad de la isoforma PDE4B. Las enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, dolor, cáncer, enfermedades de inmunodeficiencia (por ejemplo, psoriasis y artritis), inflamación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, distrofia muscular, enfermedad de células falciformes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral, accidente cerebrovascular y conjuntivitis alérgica.
- La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección sensible a la modulación de la familia génica PDE4B (es decir, las enzimas PDE4B) que consiste en diversas variantes de corte y empalme, tales como PDE4B1, B2, B3, PDE4B4, y la proteína B5. Ejemplos de afecciones incluyen, pero sin limitación, disfunción cognitiva, psicosis, esquizofrenia, depresión, demencia, ansiedad, trastorno bipolar afectivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis múltiple (EM) y neurotrastornos inflamatorios, además de como huésped de otras enfermedades o trastornos en un mamífero asociados con la actividad de la isoforma PDE4B, tales como, pero sin limitación, dolor, cáncer, enfermedades de inmunodeficiencia (por ejemplo, psoriasis y artritis), inflamación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, distrofia muscular, enfermedad de células falciformes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral, accidente cerebrovascular y conjuntivitis alérgica.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen una mezcla de uno o más compuestos de la presente invención y al menos un excipiente formulado en una formas de dosificación farmacéutica. Ejemplos de dichas formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

## 25 **Descripción detallada de la invención**

Los encabezados de este documento solo se utilizan para acelerar su revisión por el lector. No deben interpretarse como limitantes de la invención o reivindicaciones de ninguna manera.

### Definiciones y ejemplificaciones

- Como se usa a lo largo de la presente solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos a continuación, a menos que se indique específicamente lo contrario. El singular y el plural deben tratarse como intercambiables, distintos de la indicación del número:

- "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a aun grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, y *n*-hexilo.
- "Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, flúor, bromo, o yodo.
- "Haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un halógeno, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de a haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.
- "Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.
- "Haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un halógeno, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.
- "Tio", como se usa en el presente documento, significa -S (azufre).
- "Alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se define en el presente documento, unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de un alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, y butiltio.

"Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo saturado o parcialmente saturado monocíclico, bicíclico, bicíclico o tricíclico en puentes en el que el marco cíclico tiene de 3 a 10 carbonos. Ejemplos de monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser un anillo bicíclico, tal como un bicicloalquilo. El bicicloalquilo puede ser un sistema condensado, tal como biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[2.2.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.2.0]heptano, y biciclo[3.3.0]octano. El término "bicicloalquilo" también incluye sistemas bicicloalquilo en puente, tales como, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[1.1.1]pentano. El cicloalquilo también puede ser un anillo bicíclico, de forma que un anillo monocíclico está condensado a un anillo arilo o heteroarilo. En este caso, un grupo que tiene dicho grupo cicloalquilo condensado como sustituyente está unido a un átomo de carbono del anillo saturado o parcialmente saturado. Por ejemplo, un resto cicloalquilo puede incluir, pero sin limitación, 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo.

"Heterocicloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente obtenido retirando un hidrógeno de una estructura anular saturada o parcialmente saturada, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros)" significa que el sustituyente contiene un total de 4 to 6 átomos en el anillo. Un "heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros)" significa que el sustituyente contiene un total de 4 to 10 átomos en el anillo. Un heterocicloalquilo puede ser un anillo sencillo con hasta un total de 10 miembros. Como alternativa, un heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente puede comprender 2 o 3 anillos fusionados, en los que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo en el anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno, o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo de anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están fusionados a un anillo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aromático o un anillo heteroaromático (de 5 a 10 miembros), en el que un grupo que tiene dicho grupo heterocicloalquilo fusionado como sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando dicho grupo heterocicloalquilo fusionado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, están cada uno unidos a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aromático fusionado o un anillo heteroaromático (de 5 a 10 miembros) puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o =O. Ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, tetrahydroquinolilo, dihidrobenzofurilo y similares. Otros anillos heterocicloalquilo incluyen: azetidino, dihidrofurano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeno, piperidino, piperazino, azepano, azocano, morfolino, isocromilo, tetrahidrotriazina, tetrahidropirazol, dihidro-1*H*-isoindol, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxazinilo, tiomorfolino, tetrahidropirimidinilo, octahydrobenzofuranilo, octahydrobenzimidazolilo, y octahydrobenzotiazolilo.

"Arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a un sustituyente aromático que contiene de 6 to 10 átomos de carbono, incluyendo un anillo o dos anillos fusionados, tales como fenilo, o naftilo. El término "arilo" también incluye sustituyentes, tales como fenilo y naftilo que están fusionados a un cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>), en el que un grupo que tiene un grupo arilo fusionado como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando dicho grupo arilo está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, están cada uno unidos a un carbono aromático del grupo arilo fusionado. El anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) fusionado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), o = O. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilo), indenilo y dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ilo), .

"heteroarilo (de 5 a 10 miembros)" se refiere a un anillo aromático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo individual o 2 o 3 anillos fusionados. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo en el anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes, tales como piridilo y triazoles, que están fusionados a un grupo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) o a un grupo heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), en el que un grupo que tiene dicho grupo heteroarilo fusionado como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un

heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando dicho grupo heteroarilo fusionado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, están cada uno unidos a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El grupo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) fusionado o el grupo heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros) pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), o =O. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, sustituyentes en el anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; heteroarilos de 5 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, y pirazolilo. Entre los ejemplos representativos de heteroarilos bicíclicos se incluyen, pero sin limitación, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo (por ejemplo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 2-metil-1,3-benzotiazol-6-ilo), benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, 1,4-benzoxazinilo, cinolinilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, purinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, tienopiridinilo y triazolopiridinilo (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo). "Hidroxi" o "hidroxilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH. "Ciano", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -CN, que también se puede representar:



"opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por tanto, incluye átomos y restos no sustituidos y sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno sobre el átomo o resto designado puede estar sustituido con una selección del grupo sustituido con una selección del grupo sustituyente indicado (hasta e incluyendo que cada átomo de hidrógeno sobre el átomo o resto designado está sustituido con una selección del grupo sustituyente indicado), siempre que no se supere la valencia normal del átomo o resto designados y que la sustitución de lugar a un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, CH<sub>3</sub>) está opcionalmente sustituido, hasta 3 átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono pueden estar sustituidos con grupos sustituyentes.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el punto de unión de un sustituyente puede ser de cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo), o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos formadores de anillo en dicho anillo que son sustituibles (es decir, unido a uno o más átomos de hidrógeno). Por ejemplo, como se muestra en la fórmula la siguiente, R<sup>2</sup> puede estar unido a cualquier átomo formador de anillo que es sustituible (es decir, unido a uno o más átomos de hidrógeno).

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se está administrando, que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas del trastorno que se esté tratando.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, cerdos, vacas, pollos, caballos, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés, y seres humanos.

"Tratar" o "trata", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir, el trastorno o afección al que se aplica el término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo otra cosa, se refiere al acto de tratar tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes. El término "tratar" también incluye tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

"Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

"Isoforma" significa cualquiera de varias formas diferentes de la misma proteína.

"Isozima" o "isoenzima" significa una variante estrechamente relacionada de una enzima que difiere en la secuencia de aminoácidos pero cataliza la misma reacción química.

"Isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico", como se define a continuación.

"Estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales, que pueden existir cada uno en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como LOS racematos y mezclas de los mismos.

"Isómero geométrico" se refiere a compuestos que pueden existir en las formas cis, trans, anti, *entgegen* (E), y *zusammen* (Z), así como mezclas de las mismas.

Esta memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de forma intercambiable.

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados de forma independiente" de un grupo, cada caso de un sustituyente se selecciona independiente de cualquier otro caso. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro sustituyente(s).

5 Como se usa en el presente documento, los términos "fórmula I" y "fórmula la" puede denominarse en el presente documento "compuesto(s) de la invención." Dichos términos también se definen de modo que incluyen todas las formas del compuesto de fórmulas I, y la, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente unido como en los solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua / disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos. Dentro del alcance de la invención se encuentran complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped, en los que el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También se incluyen los complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y / o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (August 1975).

25 Los compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento usando una línea continua (———), una cuña continua (▲), o una cuña de puntos (·····|). El uso de una línea continua para representar los enlaces a los átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en dicho carbono están incluidos. El uso de una línea continua o cuña discontinua para representar los enlaces a los átomos de carbono asimétricos pretende indicar que está presente dicho estereoisómero. Cuando está presente en los compuestos racémicos, las cuñas continuas y discontinuas se usan para definir la estereoquímica relativa, en lugar de la estereoquímica absoluta. Los compuestos racémicos que poseen dicha estereoquímica relativa indicada están marcados con (+/-). Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros, que incluyen los isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como los enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropoisómeros, y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diaestereoméricos). Los compuestos de la invención pueden exhibir más de un tipo de isomería. También están incluidas las sales de adición de ácido o de adición de base, en las que el contraión está ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicas, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

35 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles los cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal n cantidades equimolares, comprendiendo cada una un solo enantiómero.

45 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como la estabilidad farmacéutica mejorada A diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también se puede usar una sal de un compuesto como adyuvante en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto.

50 Cuando se desea administrar una sal a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, usarse en un contexto in vitro), la sal es, preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de la presente invención con un ácido cuyo anión o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuada para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto original.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, cuando sea posible, incluyen los derivados de ácidos inorgánicos, tales como, pero sin limitación, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico, y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, generalmente, entre otros, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos.

5 Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilamino-ulfonato, ácido algénico, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

10 Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo aluminio, arginina, benzatrina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y sales de cinc.

15 Las sales orgánicas pueden estar formadas por sales de amina secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

20

En una realización, también se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y de hemicalcio.

25 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en forma de isómeros geométricos. Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, existentes, por tanto, como dos, o más, formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales isómeros geométricos de los compuestos de la invención y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales se pueden obtener mediante separación quiral o usando el enantiómero relevante en la síntesis.

30 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención. Los compuestos pueden existir en una o más estados cristalinos, es decir, polimorfos, o pueden existir en forma de sólidos amorfos. Todas estas formas están abarcadas por las reivindicaciones.

35 La presente divulgación también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables, que son idénticos a los citados en las fórmulas I y Ia, en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ; carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ ; cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ ; flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ ; yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ ; nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ; oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ , y  $^{18}\text{O}$ ; fósforo, tal como resultado  $^{32}\text{P}$ ; y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .  
 40 Determinados compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos (por ejemplo, ensayos). Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de sustrato receptor. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas y/o ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables en conformidad con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ , acetona- $d_6$ , o DMSO- $d_6$ . Los compuestos de fórmula I y fórmula 1a, así  
 50 como los compuestos ilustrados en los Ejemplos 1-92 descritos a continuación, incluyen versiones marcadas isotópicamente de estos compuestos, tales como, pero sin limitación, los isótopos deuterados y tritidados y todos los demás isótopos tratados anteriormente.

55

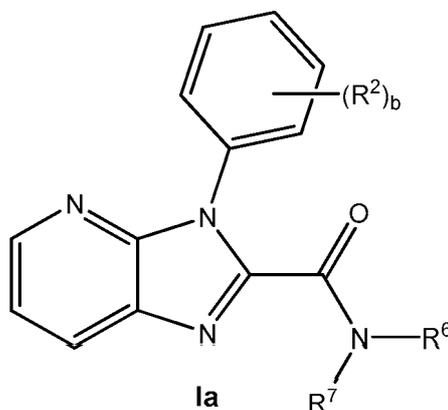
### Compuestos

La presente invención se refiere a compuestos de azabenzimidazol de fórmula I como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, el anillo de piridina del núcleo de imidazopiridina no contiene ninguna sustitución en el anillo. En estos casos, la "a" del sustituyente (R<sup>3</sup>)<sub>a</sub> está representado por el número entero 0.

Para esclarecer adicionalmente los compuestos de la presente invención, el siguiente subgénero se describe a continuación.

- 5 La fórmula la representada a continuación es un subconjunto de la fórmula I como se ha representado, en la que R<sup>1</sup> está representada por un fenilo opcionalmente sustituido con (R<sup>2</sup>)<sub>b</sub>; y a está representada por el número entero 0. En la fórmula la, b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metiltio, metoxi, y trifluorometoxi; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en el que dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y ciano; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterociclo alquilo está opcionalmente sustituido en de uno a tres átomos de carbono con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidroxilo, y ciano; en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y m está representado por un número entero de 0, 1 o 2:



- 20 En ciertas realizaciones de la invención, en la fórmula la como se ha representado anteriormente, b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo y ciano; uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en el que dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y ciano.

- 30 En ciertas realizaciones de la invención, en la fórmula la como se ha representado anteriormente, b es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, y ciano; uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y ciano. En ciertas realizaciones, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en etilo y propilo. En ciertas realizaciones, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por propilo.

- 40 En otras ciertas realizaciones de la invención, en la fórmula la como se ha representado anteriormente, b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, y ciano; uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y ciano; y m está representado por un número entero seleccionado de 0, 1 o 2. En ciertas realizaciones, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por ciclopropilo.

En otras ciertas realizaciones de la invención, en la fórmula la como se ha representado anteriormente, b está

representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, y ciano; uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que  
 5 consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y ciano, en el que m está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, o 2. En ciertas realizaciones, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno y el otro está representado por pirazolilo opcionalmente sustituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En ciertas realizaciones, uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está representado por hidrógeno, y el otro está representado por *N*-metilpirazolilo (por ejemplo, *N*-metilpirazol-3-ilo).

10 En ciertas realizaciones de la invención, en la fórmula la, b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metiltio, metoxi, y trifluorometoxi; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente  
 15 sustituido en de uno a tres átomos de carbono con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, hidroxilo, y ciano, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

20 En otras ciertas realizaciones de la invención, en la fórmula la como se ha representado anteriormente, b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3; cada R<sup>2</sup>, si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo y ciano; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de azetidina opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos. En ciertas realizaciones, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman 3-fluoro-azeridin-1-ilo.

25 En otra realización, los compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar un trastorno mediado por PDE4B, que comprende administrar a un mamífero (preferentemente un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención eficaz en la inhibición de la actividad de PDE4B; más preferentemente, administrar una cantidad de un compuesto de la invención que tiene una mejor afinidad de unión para PDE4B, al mismo tiempo que posee menos actividad inhibitoria hacia PDE4D.

30 En otra realización, los compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar un trastorno mediado por PDE4B, que comprende administrar a un mamífero (preferentemente un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención eficaz en la inhibición de la actividad de PDE4A.

35 En otra realización más, los compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar un trastorno mediado por PDE4C, que comprende administrar a un mamífero (preferentemente un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención eficaz en la inhibición de la actividad de PDE4C.

En otras ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden exhibir una afinidad de unión por las isoformas PDE4A, PDE4B y PDE4C o combinaciones de las mismas.

40 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una afinidad de unión mejorada por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D, de forma que los compuestos muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 2 a aproximadamente 120 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En otras ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 35 a aproximadamente 75 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de  
 45 aproximadamente 2 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 5 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 10 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 20 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En otras ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 40 veces mayor que por la isoforma PDE4D. En otras ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión por la isoforma PDE4B de aproximadamente 50 veces mayor que por la isoforma PDE4D. Las afinidades de unión de los compuestos de la presente invención por las isoformas PDE4B y PDE4D se muestran en  
 55 la Tabla 4 de la sección experimental, más adelante.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización más, la administración de los compuestos de la presente invención a un paciente en necesidad de los mismos también puede conducir a una disminución de las molestias gastrointestinales, tales como emesis, diarrea, y náuseas, que se cree actualmente que están asociadas con la administración de compuestos que tienen afinidad de unión por otras isoformas de la PDE4, especialmente la isoforma PDE4D, lo que da lugar a un aumento del cumplimiento del paciente, así como el resultado total del tratamiento.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (SNC), metabólicos, autoinmunes e inflamatorios. que comprende administrar al mamífero, particularmente un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (SNC), autoinmunes e inflamatorios.

### Farmacología

15 Las fosfodiesterasas (PDE) de la familia PDE4 se caracterizan por una degradación hidrolítica y selectiva de alta afinidad del nucleótido cíclico segundo mensajero adenosín 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc). Se sabe que los subtipos PDE4A, PDE4B y PDE4D se expresan ampliamente en el cerebro, siendo la distribución regional e intracelular para los subtipos PDE4A, PDE4B y PDE4D diferente, mientras que el subtipo PDE4C se expresa a niveles menores a lo largo del sistema nervioso central (véase, Siuciak, J. A. y col., Antipsychotic profile of rolipram: efficacy in rats and reduced sensitivity in mice deficient in the fosfodiesterase-4B (PDE4B) enzyme, Psychopharmacology (2007) 192:415-424). La ubicación de los subtipos de la PDE4 los convierte en un objetivo interesante para explorar nuevos tratamientos para enfermedades y trastornos del sistema nervioso central. Por ejemplo, se ha identificado la PDE4B como factor de susceptibilidad genética para la esquizofrenia (véase: Millar, J. K. y col., Disrupted en schizophrenia 1 y fosfodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness, J. Physiol. 584 (2007) pág. 401-405).

25 Se ha demostrado que el inhibidor de la PDE4 rolipram es útil en el tratamiento o inversión de los déficit de memoria inducidos por A $\beta$  a través de la atenuación de la inflamación neuronal y la señalización de AMPc / CREB mediada por la apoptosis y es un objetivo potencial para el tratamiento de déficit cognitivos asociados con la EA. (Véase: Wang, C. y col., The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A $\beta$ -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats, International Journal of Neuropsychopharmacology (2012), 15, 749-766).

También se ha demostrado que los inhibidores de la PDE4 poseen efectos antidepresivos al disminuir los niveles cerebrales de PDE4 en individuos con trastorno depresivo mayor (TDM) (véase: Fujita, M. y col., C-(R-)-Rolipram Positron Emission Tomography en Major Depressive Disorder, Biological Psychiatry, 71, 2012, 548-554).

35 Adicionalmente, se ha demostrado que los inhibidores de la PDE4 poseen actividad terapéutica con implicaciones para el tratamiento de la esclerosis múltiple (véase: Sun, X. y col., Rolipram promotes remyelination possibly via MEK-ERK signal pathway en cuprizone-induced demyelination mouse, Experimental Neurology 2012; 237:304-311).

En vista de lo anterior, en ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una amplia gama de aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo pero sin limitación de Niemann-Pick de tipo C; enfermedad de Batten; trastornos neurológicos (tal como cefalea, migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral (TBI); accidente cerebrovascular; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo, arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada al VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con drogas, discinesia tardía, mioclonos, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad de VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluyendo temblores, y deterioro cognitivo leve); deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastorno del sueño de ritmos circadianos, insomnio, parasomnia, y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático, agorafobia y trastorno obsesivo-compulsivo); trastornos artificiales (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos del control de impulsos (incluyendo el juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, síndrome premenstrual (SPM), trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y depresión posparto); trastornos psicómotores; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno delirante); dependencia y abuso de drogas (incluyendo dependencia narcótica, alcoholismo, dependencia de anfetaminas y metanfetaminas, dependencia de opioides, adicción a la cocaína, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia de drogas y prevención de recaídas); trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia,

trastorno de ingesta compulsiva, hiperfagia, obesidad, trastornos de la alimentación compulsiva y pagofagia); trastornos de disfunción sexual, incontinencia urinaria (por ejemplo, vejiga hiperactiva); trastornos de daño neuronal (incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, alteración y pérdida de audición y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo el trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la conducta y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a procedimientos para el tratamiento de la esquizofrenia mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de azabenzimidazol de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo.

En otras ciertas realizaciones, la divulgación se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de azabenzimidazol de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo.

Además de los trastornos del sistema nervioso central mencionados anteriormente, existe una amplia literatura en la técnica que describe los efectos de los inhibidores de PDE sobre diversas respuestas celulares inflamatorias, que además del aumento del AMPc, incluyen la inhibición de la producción de superóxido, desgranulación, quimiotaxis y liberación del factor de necrosis tumoral liberación (TNF) en eosinófilos, neutrófilos y monocitos. Por lo tanto, los compuestos de azabenzimidazol de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. (Véase: Schett, G. y col., Apremilast: A novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases, *Ther. Adv. Musculoskeletal Dis.* 2010; 2(5):271-278). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behcet (Id.). Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento del dolor asociado con la artritis (véase: Hess, A. y col., Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system, *PNAS*, vol. 108, no. 9, 3731-3736 (2011) o para el tratamiento de la psoriasis o la artritis psoriásica (véase: Schafer, P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, *Biochem. Pharmacol.* (2012), 15;83(12): 1583-90). Por consiguiente, los compuestos de azabenzimidazol de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la espondilitis anquilosante [véase: Patan, E. y col., Efficacy and safety of apremilast, an oral fosfodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis, *Ann. Rheum. Dis.* (Sep. 14, 2102)]. Otras afecciones que se pueden tratar mediante la administración de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, quemaduras, septicemia, asma, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, bronquiectasia, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, enfisema, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias, pneumoconiosis, rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne o sinusitis, conjuntivitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), artritis (por ejemplo, artritis reumatoide y artrosis) gota, y fiebre y dolor asociado con inflamación, trastornos relacionados con eosinófilos, dermatitis o eccema, urticaria, conjuntivitis, uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, choque séptico, lesión hepática, hipertensión pulmonar, enfermedad de pérdida ósea, neuropatía e infección.

En aún otra realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres y tumores. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer cerebral (por ejemplo, meduloblastoma) (véase: Schmidt, A. L., BDNF and PDE4, but not GRPR, Regulate Viability of Human Medulloblastoma Cells, *J. Mol. Neuroscience* (2010) 40:303-310). los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento del melanoma (véase: Marquette, A. y col., ERK and PDE4 cooperate to induce RAF isoform switching in melanoma, *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 18, no. 5, 584-91, 2011). En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la leucemia, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, (Véase: Kim, D. H. y col., Type 4 Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia, *Blood Journal of The American Society of Hematology*, October 1, 1998, vol. 92, n.º 7 2484-2494).

En otras ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes o afecciones asociadas con la diabetes (véase: Vollert, S. y col., The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-Oxide in db/db mice, *Diabetologia* (2012) 55:2779-2788. Wouters, E. F. M. y col., Effect of the Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast on Glucose Metabolism in Patients with Treatment-Naive, Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012, de 97, 1720-1725). En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del edema macular diabético (EMD) y la neuropatía diabética (ND).

#### 55 Formulaciones

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto intestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente a través de la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente

sanguíneo, dentro del músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

5 En otra realización, los compuestos de la invención también se pueden formular de modo que la administración tópica en la piel o la mucosa (es decir, dérmica o transdérmica) conduce a la absorción sistémica del compuesto. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden formular también de forma que la administración intranasal o por inhalación conduce a la absorción sistémica del compuesto. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden formular también de forma que la administración rectal o vaginal conduce a la absorción sistémica del compuesto.

10 El régimen de dosificación para los compuestos y / o composiciones que contienen los compuestos se basa en diversos factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Así, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosis del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis únicas o divididas) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y, en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosis es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosis es de 0,1 a 1,0 mg / kg / día. Las composiciones en dosis unitarias pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para dar lugar a la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no mayor que 4 veces). Las dosis múltiples al día normalmente se pueden usar para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

25 Para administración oral, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o, en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

30 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, y abarca los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa del desarrollo.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones citadas en el presente documento.

40 Para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia anteriormente, los compuestos de la invención se pueden administrar como compuestos *per se*. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto original.

45 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención que se presenta con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos que pueden ser dirigidos. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presentes.

50 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones activos, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral, o tópica.

55 La administración oral de una forma de dosificación sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas para chupar, o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual, tales como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de la presente invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos, y

píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

5 En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes de uso habitual en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y / o agentes perfumantes.

10 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes humectantes y/o de suspensión adecuados.

15 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas, y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche o bien del tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, Finin y Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

20 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos en las que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden liberar mediante iontoforesis.

30 Para administración intranasal o administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se libera convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente aprieta o bombea o como una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) mediante un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2 - tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

40 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario.

50 También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquier técnica bien conocida de farmacia, tal como una formulación eficaz y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores en lo que se refiere a las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se trata en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3<sup>a</sup> Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones o enfermedades. El(los) compuesto(s) de la presente invención y otro(s)

agente(s) terapéutico(s) se pueden administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico modo de ejemplo puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor de glutamato metabotrópico.

5 La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar de forma simultánea, concurrente o secuencial. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o mediante la administración de los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o utilizando diferentes vías administración.

10 Las frases "administración concurrente", "co-administración", "administración simultánea," y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

15 La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de la PDE4 de la presente invención y uno o más agente(s) farmacéuticamente activo(s) adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una sola forma de dosificación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Pueden seleccionarse varios agentes farmacéuticamente activos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, dependiendo de la enfermedad, trastorno, o afección que se va a tratar. Entre los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse en combinación con las composiciones de la presente invención se incluyen, sin limitación:

25 (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcario, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigilo, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquin, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, edrofonio (ENLON, TENSILON), e INM-176;

30 (ii) amiloide- $\beta$  (o fragmentos de los mismos), tales como A $\beta$ <sub>1-15</sub> conjugado al epítipo de unión a pan HLA DR (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106, y V-950;

35 (iii) anticuerpos frente al amiloide- $\beta$  (o fragmentos de los mismos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizada; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y los divulgados en la publicación de patente internacional n.º WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en la publicación de patente europea n.º EP0994728 y 1257584 y en la patente de Estados Unidos n.º 5.750.349;

40 (iv) agentes inhibidores o reductores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción de amiloide, la acumulación y la fibrilización) tales como dimebon, davunetida, eprodísato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapso, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrinín, bisnorcimserina (también conocida como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, cloquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su enantiómero *R* tarenflurbilo (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco sódico (VOLTAREN), diclofenaco potásico, sulindac (CLINORIL), sulfuro de sulindac, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno sódico (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima de degradación de insulina (también conocida como insulinsina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodísato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, neprilísina (también conocida como endopeptidasa neutral (NEP)), escilo-inositol (también conocido como escilitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoren, inhibidores de BACE, tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de la gamma secretasa, tales como ELND-007; e inhibidores de RAGE (receptor para los productos finales de la glicación), tales como TTP488 (Transtech) y 55 TTP4000 (Transtech), y los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 7.285.293, incluyendo PTI-777,

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico, tales como guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (también conocida como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina,

xilazina, modafinilo (PROVIGIL), adrafinilo, y armodafinilo (NUVIGIL);

(vi) agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (beta bloqueantes), tales como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propanolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORCARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina y SR 59230A (Sanofi);

(vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PROBANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL);

(viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoína sódica (PHENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex sódico (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topiramato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato sódico (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracilo, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel, y primidona (MYSOLINE);

(ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (LATUDA, también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE), ramelteon, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN), y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);

(x) bloqueantes de los canales de calcio, tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto original nimodipina (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamilo (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca), y enecadina;

(xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona;

(xii) estimulantes del sistema nervioso central, tales como atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), metilfenidato clorhidrato (RITALIN), dexmetilfenidato (FOCALIN), anfetamina (solos o junto con otros estimulantes del SNC, por ejemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y sulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexamfetamina (VYVANSE), y benzfetamina (DIDREX);

(xiii) corticosteroides, tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), fosfato de prednisolona sódica (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPOMEDROL), y succinato sódico de metilprednisolona (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);

(xiv) agonistas de receptores dopaminérgicos, tales como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), tergurida espergolida (PERMAX), piribedilo (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotán;

(xv) antagonistas de receptores dopaminérgicos, tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, resperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIUM), L-741742, L-745870, racloprida, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566, y metoclopramida (REGLAN);

(xvi) inhibidores de la recaptación de la dopamina, tales como bupropión, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (también conocida como GBR-12909) y su éster decanoato DBL-583, y aminaptina;

(xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-amino-butiérico (GABA), tales como baclofén (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofén, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE), y clometiazol;

- (xviii) antagonistas de histamina 3 (H3), tales como ciproxifan, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, ácido trans-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano carboxílico etilamida (PF-3654746 y los divulgados en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; publicación de patente internacional n.º WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431, y WO2007/088462; y la patente de Estados Unidos n.º 7.115.600);
- (xix) inmunomoduladores, tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE), M BP-8298 (péptido de proteína básica de la mielina), fumarato de dimetilo, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y SAIK-MS), ABT-874 (antiuerpo anti-IL-12 humano; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX), y natalizumab (TYSABRI);
- (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato de mofetilo (CELLCEPT), micofenolato sódico (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucilo (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL), y 4-benciloxi-5-((5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)metil)-2,2'-bi-1H-pirrol (también conocido como PNU-156804);
- (xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- (xxii) levodopa (o su éster de metilo o etilo), solo o en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR),  $\alpha$ -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o m-hidroxibencilhidrazina);
- (xxiii) antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodilo, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxan, dextrometorfán, dextrorfán, traxoprodilo, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos de Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gvestinel, y remacimida;
- (xxiv) inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (1-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);
- (xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente el subtipo M1), tales como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betanocol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), bencenosulfonato de furtretonio, *p*-toluenosulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals), y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);
- (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliase, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, viluzol 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona oxima, desmoteplasa, anatibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, ispronclina, bis(4- $\beta$ -D-glucopiranosiloxibencil)-2- $\beta$ -D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilorina B o DHB), formobactina, xaliproden (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (también conocida como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocido como SA-450 y Msc-1), factor estimulante de las colonias de granulocitos (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17- $\beta$ -hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (también conocido como MC-1), microplasmina, S-18986, piclozotán, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), estilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daichi Suntory Biomedical Research), y zonampanel;
- (xxvii) agonistas del receptor nicotínico, tales como epibatidina, bupropión, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (también conocido como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (también conocido como MEM63908; Roche/Memory

Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos Targacept), y RJR-2403;

(xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), tales como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropión (WELLBUTRIN), y radaxafina;

(xxix) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo, pero sin limitación, (a) inhibidores de la PDE1 (por ejemplo, vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.235.742, (b) inhibidores de la PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550, y los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 6.174.884), (c) inhibidores de la PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, paragrelilo, y pimobendan), (d) inhibidores de la PDE4 (por ejemplo, apremilast, ibudilastroflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimilast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocida como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, o mesembrina), y (e) inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA, VIVANZA), udenafil, avanafil, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafil, mirodenafil, DA-8159, y los divulgados en las solicitudes de patente internacional n.º WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083, y WO2007/122466), (f) inhibidores de la PDE7; (g) inhibidores de la PDE8; (h) inhibidores de la PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los divulgados en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035, y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), (i) inhibidor de la PDE10, tal como 2-[4-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)fenoximetil]quinolina (PF-2545920), y SCH-1518291; y (j) inhibidores de la PDE11;

(xxx) quinolinas, tales como quinina (incluyendo sus sales clorhidrato diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxicloroquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM), y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(xxxi) inhibidores de la  $\beta$ -secretasa, tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+)-tartrato de fenserina (POSIPHEN), LSN-2434074 (también conocido como LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N<sup>2</sup>-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (también conocida como E64d), y CA074Me;

(xxxii) inhibidores y moduladores de la  $\gamma$ -secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-N-[2-etil-1(S)-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida;

(xxxiii) antagonistas del receptor de serotonina 1A (5-HT<sub>1A</sub>) (5-hidroxitriptamina), tales como espiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, lecozotán;

(xxxiv) agonistas del receptor de serotonina 2C (5-HT<sub>2c</sub>) (5-hidroxitriptamina), tales como vabicaserina, y ziconapina;

(xxxv) agonistas del receptor de serotonina 4 (5-HT<sub>4</sub>) (5-hidroxitriptamina), tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina 6 (5-HT<sub>6</sub>) (5-hidroxitriptamina), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (también conocido como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocido como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), y PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT), tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina, neuralstem y tesofensina;

(xxxviii) factores tróficos, tales como el factor de crecimiento neural (NGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm), y AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) inhibidores del transportador 1 de glicina, tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600, y ORG-

26041;

(xl) moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA, tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327, *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahidrofurano-3-il}propano-2-sulfonamida, y similares.

5 La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

10 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante diversos procedimientos que son análogos a los conocidos en la técnica. Los esquemas de reacción descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos ordinarios en la técnica, ilustran seis (6) procedimientos para preparar los compuestos. Otros, incluyendo modificaciones de los mismos, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

15 Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos de rutina conocidos en la técnica (tales como los procedimientos divulgados en textos de referencia estándar tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)). Entre los procedimientos preferentes se incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

20 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas, siguientes, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas referidas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan al presente documento por referencia.

25 Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros y radioisótopos, pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción tratados en el presente documento a continuación. Salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo mediante procedimientos estándar, que son conocidos para un químico experto.

30 Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, los compuestos en los Esquemas 1 a 6 se generarán como una mezcla de diastereómeros y / o enantiómeros; estos se pueden separar en diversas etapas de los esquemas de síntesis utilizando técnicas convencionales o una combinación de tales técnicas, tales como, pero sin limitación, cristalización, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa y cromatografía quiral, para proporcionar los enantiómeros individuales de la invención.

35 Un experto en la técnica entenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas, y no se pretende que correspondan necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No limitarán el alcance de la presente invención de ninguna manera.

40 El esquema 1 siguiente ilustra una secuencia de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula I. La etapa inicial en la síntesis, como se representa, utiliza 2-cloro-3-nitropiridina de fórmula 1 como material de partida inicial. La 2-cloro-3-nitropiridina 1 sufre reacciones de  $S_NAr$  con nucleófilos de amina de fórmula 2, tales como anilinas, en presencia de base como secuestrante de protones, a temperaturas desde temperatura ambiente a 200 °C, para dar aminonitropiridinas de fórmula II. Durante la etapa de reacción inicial  $S_NAr$ , el sustituyente  $R^1$  en los nucleófilos de amina de fórmula 2 deberá estar representado por el mismo resto, según se desee en el producto final o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo 1 (*N*-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-carboxamida) se puede preparar utilizando el esquema de reacción 1, en el que  $R^1$  del nucleófilo de amina de fórmula 2 está representado por 3-fluoro-4-metilfenilo.

45 La siguiente etapa de la reacción es la reducción del grupo nitro de fórmula II en la amina para dar los compuestos de diaminopiridina de fórmula III. Esta etapa se puede efectuar a través de reducción de paladio o níquel en presencia de una fuente de hidrógeno o a través de reducciones metálicas estequiométricas, tal como hierro y cinc en presencia de ácido suave.

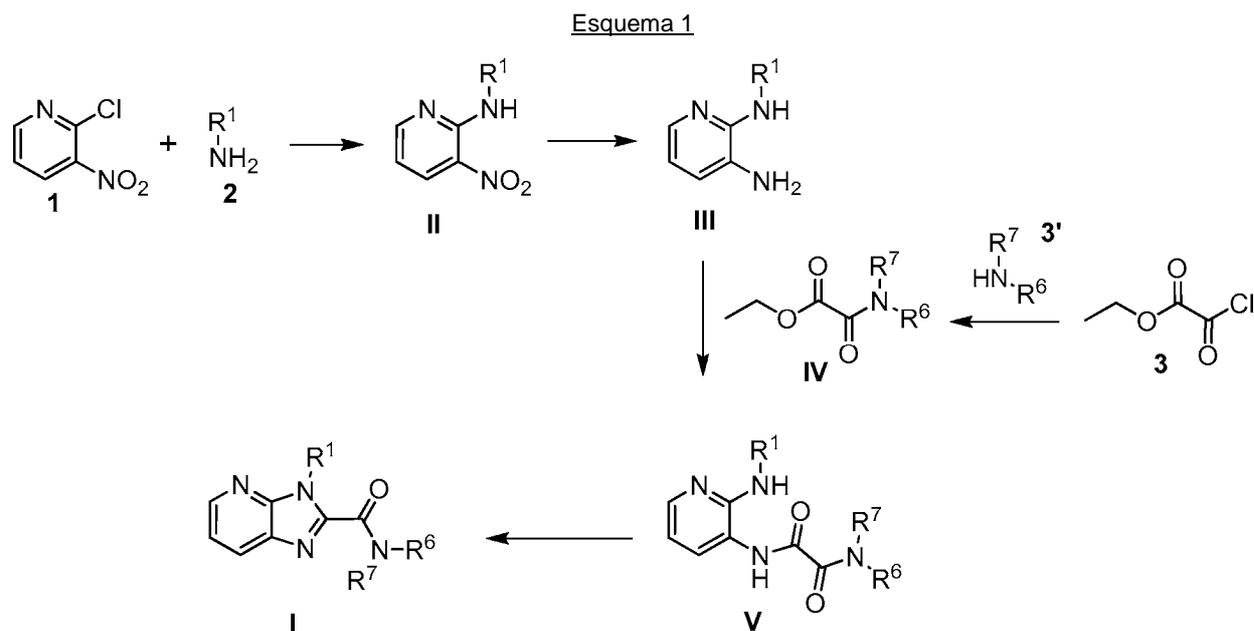
55 En la etapa siguiente, las oxalamidas de semiéster de fórmula IV se puede generar a partir del desplazamiento de las aminas de fórmula 3' (es decir,  $HNR^6R^7$ ) sobre el semiéster de cloruro de oxalilo de fórmula 3. Durante la etapa

de desplazamiento de amina, los sustituyentes  $R^6$  and  $R^7$  en las aminas de fórmula **3'** deberán estar representados por el mismo resto, según se desee en el producto final o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, para el producto final del Ejemplo 1 mencionado anteriormente, uno de  $R^6$  y  $R^7$  de las aminas de fórmula **3'** está representado por hidrógeno y el otro está representado por ciclopropilo.

- 5 Después de la etapa de desplazamiento de amina, los compuestos de fórmula **V** se pueden preparar mediante condensación de las diaminopiridinas de fórmula **III** y los compuestos de fórmula **IV** en condiciones térmicas, estando las velocidades de reacción aumentadas en condiciones básicas.

En la etapa final del esquema 1, la conversión de los compuestos de fórmula **V** en los compuestos de fórmula **I** puede llevarse a cabo en condiciones deshidratantes, tales como condiciones de calor, tratamiento con un ácido de Lewis, o acoplamiento de amida.

10



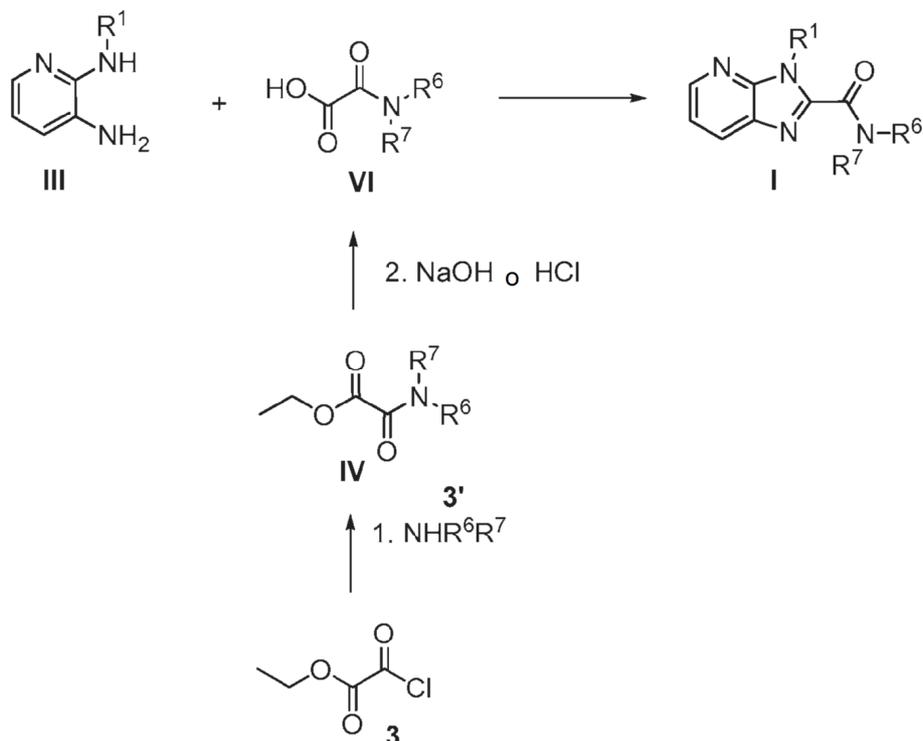
El esquema 2 siguiente describe una secuencia de síntesis alternativa para la preparación de compuestos de fórmula **I**. Los ácidos oxálicos de fórmula **VI** pueden generarse en dos etapas desde el tratamiento de semiésteres de cloruro de oxalilo de fórmula **3** con una amina de fórmula **3'** en presencia de base, normalmente a temperatura ambiente o inferior. El semiéster de oxalimidias resultante de fórmula **IV** puede hidrolizarse en los ácidos oxálicos de fórmula **VI** mediante tratamiento en condiciones acuosas ácidas o básicas a temperaturas de 0 °C a 150 °C.

15

A continuación, las diaminopiridinas de fórmula **III** se pueden mezclar con los ácidos oxálicos de fórmula **VI** en presencia de reactivos de acoplamiento/deshidratación de amidas, tales como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritofosfinano (T3P), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)- $N,N,N',N'$ -tetrametiluronio (HATU), dicitohexilcarbodiimida (DCC), etc., a temperaturas que varían de -20 °C a 100 °C; el posterior calentamiento hasta 200 °C genera compuestos de fórmula **I**.

20

Esquema 2

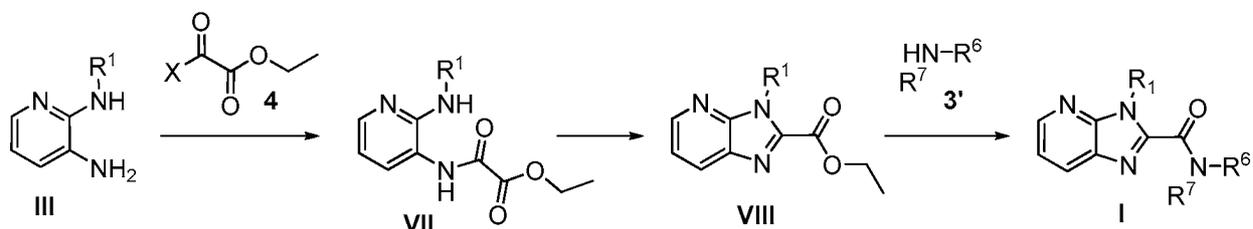


El esquema 3 siguiente ilustra una secuencia de síntesis alternativa para la preparación de compuestos de fórmula I. Las diaminopiridinas de fórmula III se pueden acilar mediante el desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente en un éster-oxalato de fórmula 4 (en la que está representado por cloruro, alcoxi, succinimida, etc.) para generar los compuestos de amino-oxalato de aminopiridina de fórmula VII.

En la siguiente etapa los compuestos de fórmula VII se pueden ciclar en condiciones deshidratantes tales como condiciones de calor, tratamiento con un ácido de Lewis o de acoplamiento de amida, tales como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano (T3P), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc., para generar los ésteres de imidazopiridina de fórmula VIII.

A continuación, la conversión de ésteres de imidazopiridina de fórmula VIII en amidas de fórmula I puede llevarse a cabo mediante la adición de una amina de fórmula 3' a ésteres de imidazopiridina de fórmula VIII a temperaturas de 20 °C a 200 °C en presencia o ausencia de disolvente. Adicionalmente, esta transformación puede llevarse a cabo a través de la adición de una base o ácido de Lewis a la mezcla de ésteres de amina y de imidazopiridina de fórmula VIII a temperaturas que varían desde 20 °C a 200 °C o bajo irradiación de microondas a temperaturas aplicables.

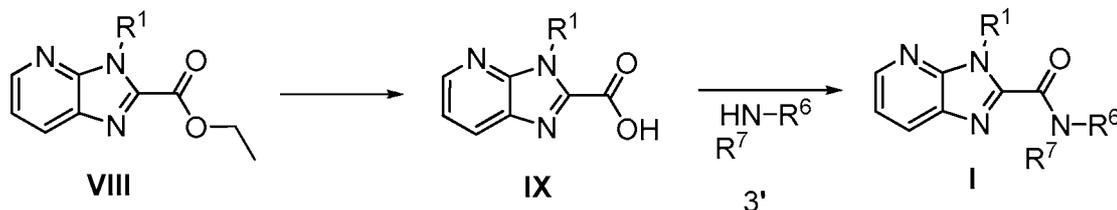
Esquema 3



El esquema 4 siguiente ilustra otra secuencia de síntesis alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula I a partir de los ésteres de fórmula VIII. En una etapa inicial, los ésteres de fórmula VIII pueden hidrolizarse en los correspondientes ácidos carboxílicos de imidazopiridina de fórmula IX en condiciones acuosas básicas o ácidas. Durante la etapa inicial, el sustituyente R<sup>1</sup> en los ésteres de fórmula VIII deberá estar representado por el mismo resto, según se desee en el producto final, o una variación protegida del mismo.

A continuación, los ácidos de imidazopiridina de fórmula IX se pueden hacer reaccionar con una amina apropiada de fórmula 3' utilizando cualquiera de una variedad de reactivos de acoplamiento de amida, tales como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano (T3P), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc., para proporcionar los compuestos de fórmula I.

Esquema 4

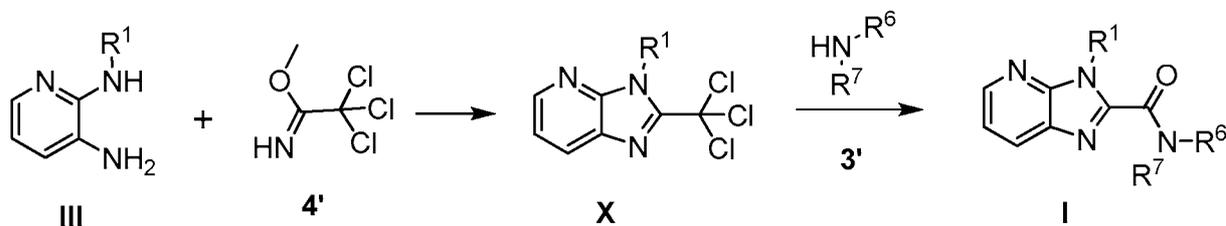


El esquema 5 siguiente ilustra otra secuencia de síntesis alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula I a partir de los compuestos de diaminopiridina de fórmula III. En la etapa inicial, los compuestos de fórmula III se pueden tratar con 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo de fórmula 4' en presencia de ácido suave para formar imidazo[4,5-b]piridinas sustituidas con triclorometilo de fórmula X (véase Venable, J. y col., Journal of Medicinal Chemistry 2005, de 48, 8289).

A continuación, los compuestos de fórmula X pueden tratarse con aminas de fórmula 3' en condiciones acuosas básicas suaves para proporcionar compuestos de fórmula I.

10

Esquema 5



El esquema 6 a continuación ilustra otra secuencia de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es arilo opcionalmente sustituido.

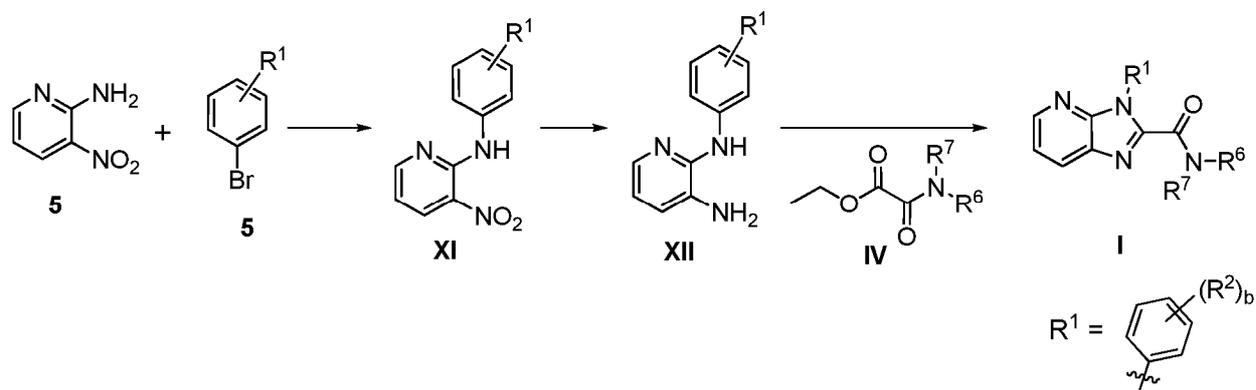
En una primera etapa, la 2-amino-3-nitropiridina se acopla con un compuesto de haloarilo de fórmula 5 en presencia de un catalizador metálico (paladio, cobre, rodio, etc.), un ligando, y una base a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a ~200 °C, para generar estructuras de anilino piridina de fórmula XI. Esta reacción general se denomina a veces aminación de Buchwald-Hartwig. Anteriormente se han descrito acoplamientos similares (documento WO2008/4117 A1 y Org. Lett. 2009, 11, 5502-5505). Durante esta reacción, el sustituyente R<sup>1</sup> en el compuesto haloarilo de fórmula 5 debe estar representado por el mismo resto, según se desee en el producto final, o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo 7 [3-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carboxamida] se puede preparar utilizando el esquema de reacción 6, en el que R<sup>1</sup> de la diaminopiridina está representado por 4-ciano-3-fluorofenilo.

En la etapa siguiente, la reducción del grupo nitro en una amina para dar los compuestos de fórmula XII puede producirse a través de la reducción con paladio o níquel en presencia de una fuente de hidrógeno, o a través de reducciones de metal estequiométricas, tal como hierro y cinc en presencia de ácido suave.

A continuación, los compuestos de fórmula XII pueden convertirse en compuestos de fórmula I mediante la **reacción de compuestos de fórmula XII** y un compuesto de fórmula IV (Esquema 2) en condiciones básicas, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a 200 °C, seguido de la adición a temperatura ambiente de un reactivo de deshidratación/acoplamiento de amidas 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1, 3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc., y la reacción posterior mediante calentamiento apropiado (temperatura ambiente a 200 °C) para generar compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es arilo opcionalmente sustituido, en la que el sustituyente opcional está representado por (R<sup>2</sup>)<sub>b</sub>.

30

Esquema 6



### Procedimientos experimentales y ejemplos de trabajo

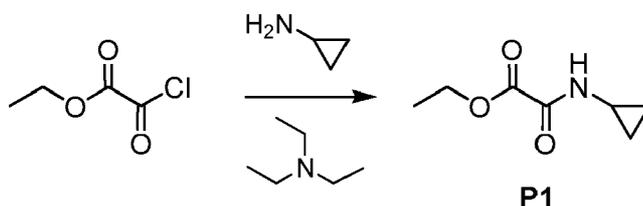
5 A continuación se ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en estos ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

10 Los experimentos se llevaron a cabo generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular en los casos en que se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o a la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional. Se emplearon disolventes anhidros donde cuando fue adecuado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, o disolventes que se habían secado y destilado usando procedimientos familiares para los expertos en la técnica). Los productos se secaron generalmente al vacío antes de llevarlos a reacciones adicionales o someterlos a ensayo biológico. Los datos de espectrometría de masas se informaron a partir de espectrometría de masas-cromatografía líquida (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o espectrometría de masas-cromatografía de gases (GCMS). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) a los que hace referencia como picos residuales de los disolventes deuterados empleados.

20 Para los procedimientos de síntesis de referencia en otros ejemplos o procedimientos, las condiciones de reacción (longitud de reacción temperatura) pueden variar. En general, a las reacciones le siguió cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a procesamiento cuando fue adecuado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolventes usados para los eluyentes / gradientes se eligieron de modo que proporcionaran los  $R_t$ s y los tiempos de retención adecuados.

#### Preparación P1

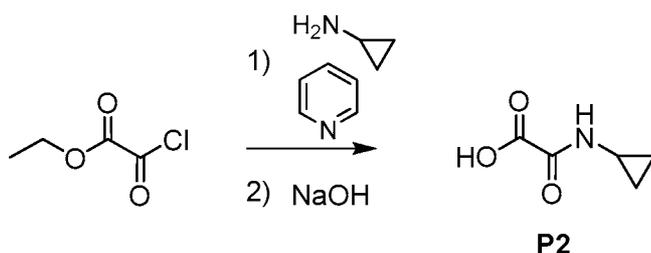
(Ciclopropilamino)(oxo)acetato de etilo (**P1**).



25 Una mezcla de ciclopropilamina (1,39 g, 24,3 mmol) y trietilamina (3,5 g, 35 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 0 °C de cloro(oxo)acetato de etilo (3,5 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se filtró; el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,0 g, 19 mmol, 78%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14 (s a, 1H), 4,34 (c,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,78-2,86 (m, 1 H), 1,38 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 0,83-0,90 (m, 2H), 0,59-0,65 (m, 2H).

#### Preparación P2

Ácido (ciclopropilamino)(oxo)acético (**P2**)

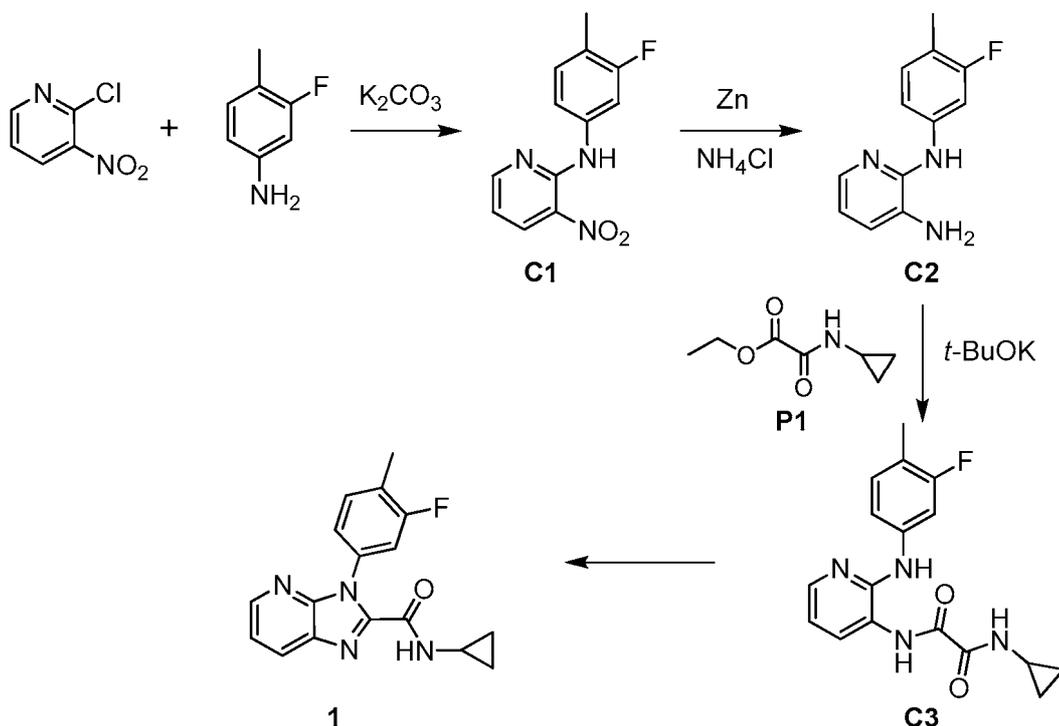


Se añadió cloro(oxo)acetato de etilo (96 ml, 0,86 mol) en 10 minutos a una solución a -20 °C de ciclopropilamina (60 ml, 0,86 mol) y piridina (70 ml, 0,86 mol) en diclorometano (740 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después a 20 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 3 x 185 ml), después, la capa orgánica se agitó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 930 ml, 0,93 mol) durante 30 minutos. La capa acuosa resultante se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado (78 ml), se trató con cloruro sódico (100 g) y se extrajo con diclorometano (6 x 500 ml) y acetato de etilo (6 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío; el sólido resultante se mezcló con acetato de etilo (150 ml) y se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas con agitación, el sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo, dando el producto como un sólido blanco brillante. Rendimiento: 67,8 g, 0,525 mol, 61%. LCMS  $m/z$  130,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,73 (s a, 1H), 8,83 (d a,  $J=4,0$  Hz, 1 H), 2,68-2,77 (m, 1 H), 0,61-0,68 (m, 2H), 0,54-0,61 (m, 2H).

### Ejemplos

#### 15 Ejemplo 1

N-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-3H-imidazo[4, 5-b]piridin-2-carboxamida (1)



*Etapla 1. Síntesis de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-nitropiridin-2-amina (C1).*

Una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (4,76 g, 30,0 mmol), 3-fluoro-4-metilanilina (3,75 g, 30,0 mmol) y carbonato potásico (8,29 g, 60,0 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se agitó a 140 °C durante 40 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 6,78 g, 27,4 mmol, 91 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,11 (s a, 1H), 8,54 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Hz, 1H), 8,51 (dd,  $J=4,6, 1,8$  Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,86 (dd,  $J=8,4, 4,6$  Hz, 1H), 2,28 (d,  $J=2,0$  Hz, 3H).

*Etapla 2. Síntesis de N<sup>2</sup>-(3-fluoro-4-metilfenil)piridina-2,3-diamina (C2).*

Se añadió polvo de cinc (14,3 g, 219 mmol) a una mezcla en agitación de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-nitropiridin-2-amina (**C1**) (6,78 g, 27,4 mmol) y cloruro de amonio (11,7 g, 219 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml) y agua (55 ml), lo que hizo que la temperatura de la mezcla aumentara a 45 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se filtró a través de una lámina de celite, aclarando con acetato de etilo. La capa orgánica del filtrado se diluyó adicionalmente con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto como un sólido negro (6,6 g), cuyo grueso se pasó directamente a la etapa siguiente. LCMS *m/z* 218,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos del producto: δ 7,84 (dd, *J*= 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*= 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,82 (a dd, *J*= 8, 2 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J*= 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 2,20 (d, *J*= 2 Hz, 3H).

### Etapa 3. Síntesis de *N*-ciclopropil-*N'*-{2-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]piridin-3-il}etanodiamida (**C3**).

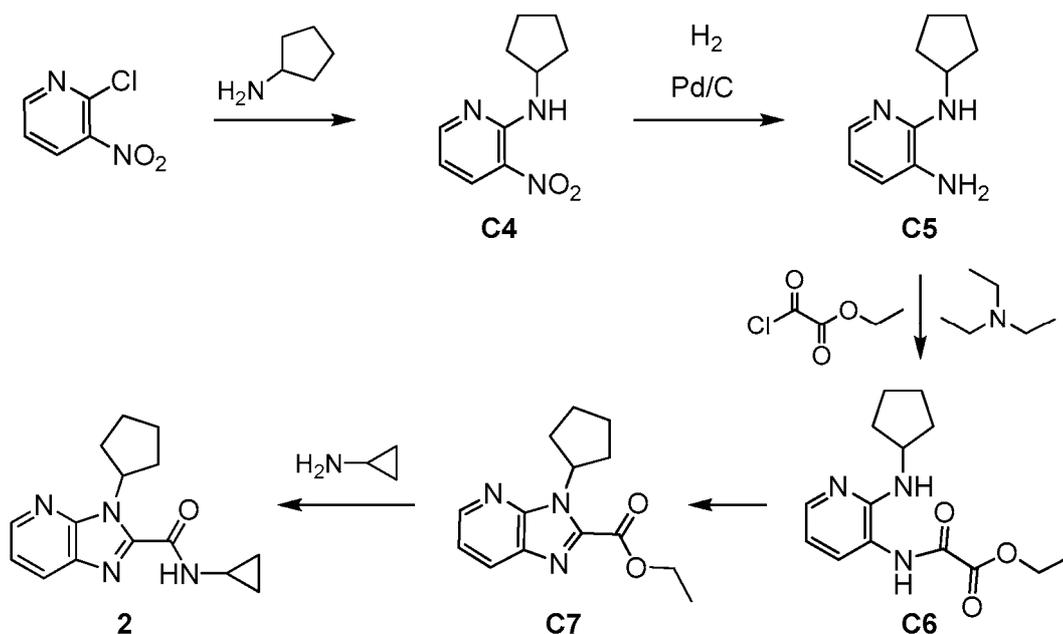
Se añadió *tert*-butóxido potásico (4,54 g, 40,5 mmol) a una solución de *N'*-(3-fluoro-4-metilfenil)piridina-2,3-diamina (**C2**) (de la etapa anterior, 5,87 g, ≤ 24,4 mmol) y etil(ciclopropilamino)(oxo)acetato (**P1**) (6,36 g, 40,5 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (27 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio. Se añadió tetrahidrofurano para ayudar a la solubilización, seguido de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto (13,0 g). Una parte de este material se usó directamente en la etapa siguiente. LCMS *m/z* 329,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 4. Síntesis de *N*-ciclopropil-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-carboxamida (**1**).

Una mezcla de *N*-ciclopropil-*N'*-{2-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]piridin-3-il}etano-diamida (**C3**) (de la etapa precedente, 8,86 g, ≤ 16,6 mmol) y etano-1,2-diol (27 ml) se agitó a 200 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 100 ml), después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A la purificación con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 5 % a 50 % acetato de etilo en heptano) le siguió la recristalización en 3:1 de tolueno / heptano, para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 2,52 g, 8,12 mmol, 49 % en tres etapas. LCMS *m/z* 311,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (dd, *J*= 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J*= 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,37 (dd, *J*= 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,37 (d a, *J*= 2 Hz, 3H), 0,83-0,89 (m, 2H), 0,67-0,72 (m, 2H).

## Ejemplo 2

### 3-ciclopentil-*N*-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxamida (**2**)



### Etapa 1. Síntesis de *N*-ciclopentil-3-nitropiridin-2-amina (**C4**).

Se añadió ciclopentanamina (2,7 g, 32 mmol) a una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (5,0 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 5,5 g, 26 mmol, 81 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (dd, la mitad del patrón de ABX, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, la mitad del patrón de ABX, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 2H), 1,62-1,85 (m, 4H), 1,51-1,62 (m, 2H)

**Etapa 2. Síntesis de *N*<sup>2</sup>-ciclopentilpiridin-2,3-diamina (C5).**

5 A una solución de *N*-ciclopentil-3-nitropiridin-2-amina (C4) (4,7 g, 23 mmol) en metanol (100 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,5 g) y la mezcla se desgasificó con hidrógeno. Después de agitar la reacción en hidrógeno durante 4 horas, la mezcla de reacción se filtró; el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido negro. Rendimiento: 3,6 g, 20 mmol, 87 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,35 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 5,31 (d a, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,69 (s a, 2H), 4,18-4,28 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,61-1,75 (m, 2H), 1,36-1,60 (m, 4H).

10 **Etapa 3. Síntesis de {[2-(ciclopentilamino)piridin-3-il]amino}(oxo)acetato de etilo (C6).**

A una solución de *N*<sup>2</sup>-ciclopentilpiridina-2,3-diamina (C5) (1,78 g, 10,0 mmol) y trietilamina (1,52 g, 15,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió cloro(oxo)acetato de etilo (1,49 g, 10,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La retirada de volátiles al vacío dio el producto en bruto (2 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **Etapa 4. Síntesis de 3-ciclopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (C7).**

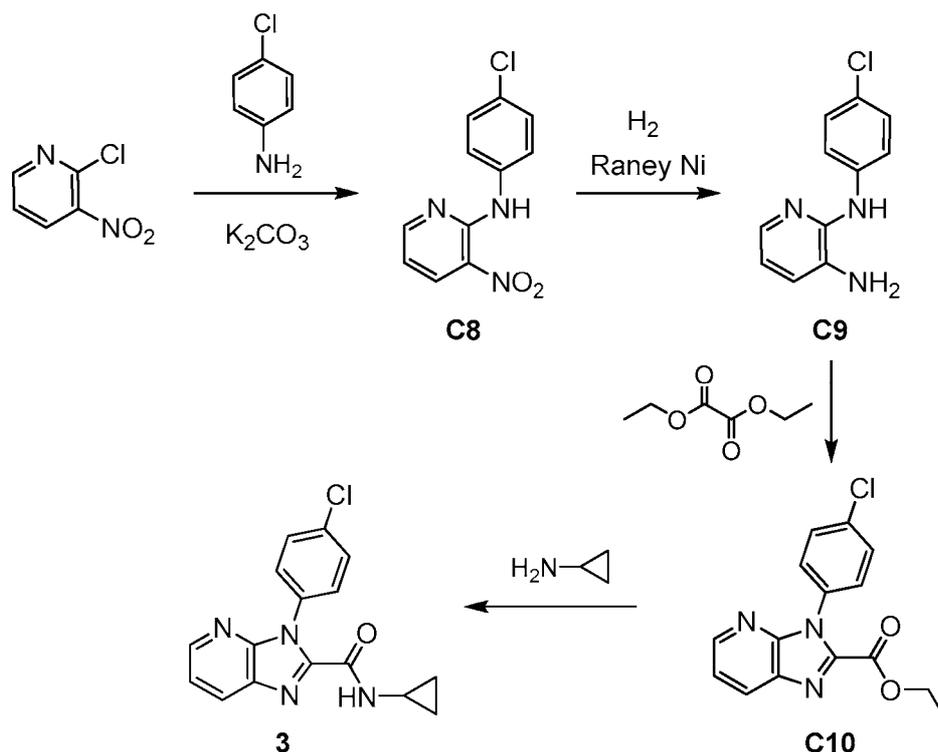
20 Una solución de {[2-(ciclopentilamino)piridin-3-il]amino}(oxo)acetato de etilo (C6) (de la etapa anterior, 2 g) en tolueno (100 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (gradiente: 9 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 0,70 g, 2,7 mmol, 27 % en 2 etapas. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 5,79-5,89 (m, 1H), 4,51 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,48-2,61 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

**Etapa 5. Síntesis de 3-ciclopentil-*N*-ciclopropil-3*H*-imidazo[4, 5-*b*]piridin-2-carboxamida (2).**

25 A una solución de 3-ciclopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (C7) (0,12 g, 0,46 mmol) en etanol (10 ml) se añadió ciclopropilamina (0,55 g, 9,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de concentrar al vacío, la purificación se efectuó mediante cromatografía preparativa en gel de sílice (eluyente: 5:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 36 mg, 0,13 mmol, 28%. LCMS *m/z* 270,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d a, *J* = 8 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por el pico del disolvente), 6,16-6,27 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,51-2,64 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 4H), 1,69-1,81 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 2H), 0,69-0,76 (m, 2H).

**Ejemplo 3**

**3-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxamida (3)**



*Etapa 1. Síntesis de N-(4-clorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (C8).*

5 A una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (15,4 g, 97,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadieron 4-cloroanilina (12,4 g, 97,2 mmol) y carbonato potásico (20 g, 140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas y después se vertió en agua helada (200 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 30 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color negro. Rendimiento: 15 g, 60 mmol, 62%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,97 (s a, 1H), 8,47-8,57 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H).

*Etapa 2. Síntesis de N<sup>2</sup>-(4-clorofenil)piridin-2,3-diamina (C9).*

10 A una solución de *N*-(4-clorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (**C8**) (2,68 g, 10,7 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se añadió níquel Raney (1,5 g) y la mezcla se desgasificó con hidrógeno. Después de 6 horas de hidrogenación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró; la concentración del filtrado al vacío dio el producto en forma de un sólido negro. Rendimiento: 1,8 g, 8,2 mmol, 77%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 (s a, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (d a, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,91 (d a, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,64 (dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz, 1 H), 5,08 (s a, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carboxilato de etilo (C10).*

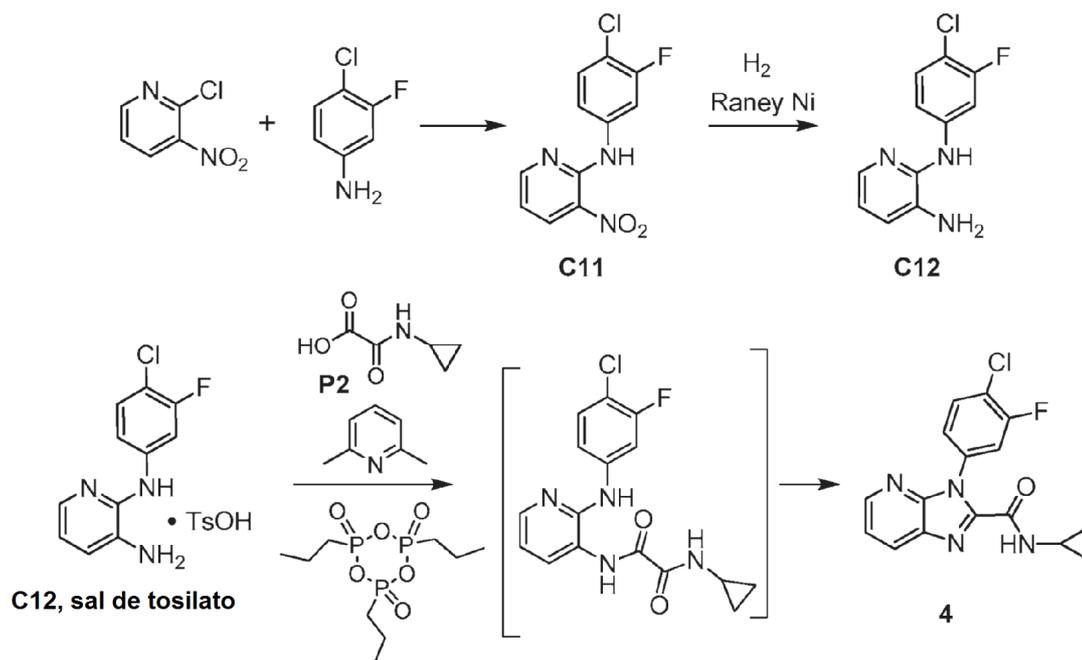
20 Una mezcla de *N*<sup>2</sup>-(4-clorofenil)piridin-2,3-diamina (**C9**) (1,8 g, 8,2 mmol) y etanodioato de dietilo (18 g, 123 mmol) se agitó a 140 °C durante 18 horas. A la purificación con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 16 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo que contenía aproximadamente el 30 % de un contaminante mediante análisis de RMN de <sup>1</sup>H RMN. Rendimiento: 250 mg, 0,83 mmol, 10 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), solo picos del producto: δ 8,49 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,61 (d a, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 7,49 (d a, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 3-(4-clorofenil)-N-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (3).*

25 3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**C10**) se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de 2 en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 34,5 mg, 0,110 mmol, 28%. LCMS *m/z* 312,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d a, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43-7,49 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 0,77-0,84 (m, 2H), 0,63-0,69 (m, 2H).

30 **Ejemplo 4**

*3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (4)*



**Etapa 1. Síntesis de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (C11).**

La 4-cloro-3-fluoroanilina (10,0 g, 68,7 mmol) se calentó a 180 °C en un baño de aceite. Se añadió 2-cloro-3-nitropiridina (11,0 g, 69,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 180 °C durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se lavó con éter de petróleo, proporcionando el producto en forma de un sólido de color rosa asalmonado. Rendimiento: 15 g, 56 mmol, 82 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,20 (s a, 1 H), 8,57 (dd, J= 8,3, 1,6 Hz, 1 H), 8,54 (dd, J= 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 11,3, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J= 8,5, 8,3 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por el pico del disolvente), 6,94 (dd, J= 8,3, 4,5 Hz, 1 H).

**Etapa 2. Síntesis de N<sup>2</sup>-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-2,3-diamina (C12).**

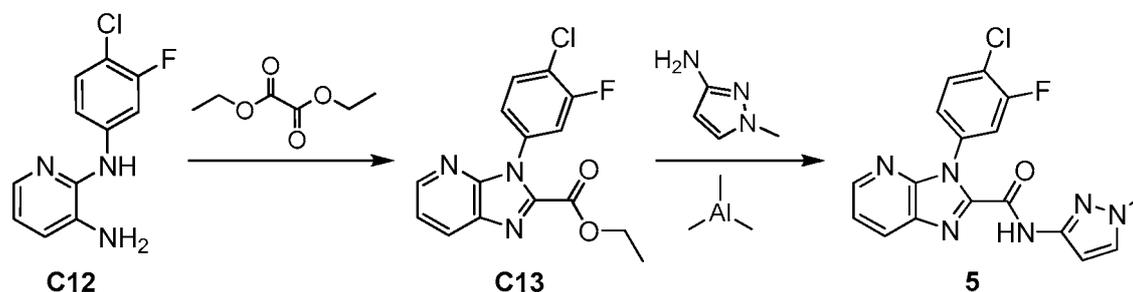
Una mezcla de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (C11) (5,0 g, 19 mmol) y níquel Raney (3 g) en acetato de etilo (400 ml) se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó después a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la retirada del catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto como un sólido de color gris. Rendimiento: 3,1 g, 13 mmol, 68%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (dd, J= 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J= 11,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J= 8,5, 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J= 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,92 (ddd, J= 8,7, 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J= 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 6,37 (s a, 1 H), 3,38 (s a, 2H).

**Etapa 3. Síntesis de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (4).**

Una mezcla de la sal mono-tosilato de N<sup>2</sup>-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-2,3-diamina (C12) [preparada mediante tratamiento de C12 con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,5 equivalentes) en etanol a 80 °C, seguido de enfriamiento a la temperatura ambiente y aislamiento mediante filtración] (1,003 g, 2,447 mmol), ácido (ciclopropilamino)(oxo)acético (P2) (0,304 g, 2,35 mmol), 2,6-dimetilpiridina (0,91 ml, 0,84 g, 7,8 mmol), y 2-metiltetrahydrofurano (10 ml) se enfrió a -10 °C y se trató con 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatriosfinao (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 4,3 ml, 4,6 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se mantuvo durante 1 hora, se calentó a reflujo durante 20 horas y, después, se enfrió a 0 °C y se filtró, aclarando con 2-metiltetrahydrofurano. El filtrado se lavó secuencialmente con agua (10 ml, 5 ml), con una solución acuosa de hidróxido de amonio (15 %, 3 x 5 ml) con ácido clorhídrico acuoso (0,1 M, 10 ml, 5 ml), y con agua (10 ml). La capa orgánica se destiló hasta un volumen de aproximadamente 4 ml, se diluyó con 2-metiltetrahydrofurano (13 ml) y, de nuevo, se destiló hasta aproximadamente 4 ml, tras lo cual se enfrió a 50 °C y se trató con heptano (3 ml). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 12 horas. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con una mezcla de heptano y 2-metiltetrahydrofurano (2:1, 5 ml). El material resultante (0,488 g) se volvió a suspender en una mezcla de 2-propanol y acetato de etilo (9:1, 4,9 ml), se calentó a 40 °C, se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 16 horas. La filtración y el lavado con 2-propanol (3 ml) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 410 mg, 1,24 mmol, 53%. LCMS m/z 330,9, 332,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,47 (dd, J= 8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,40 (d a, J= 8,5 Hz, 1 H), 2,77-2,86 (m, 1 H), 0,65-0,69 (m, 4H).

**Ejemplo 5**

3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (5)



*Etapla 1. Síntesis de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C13).*

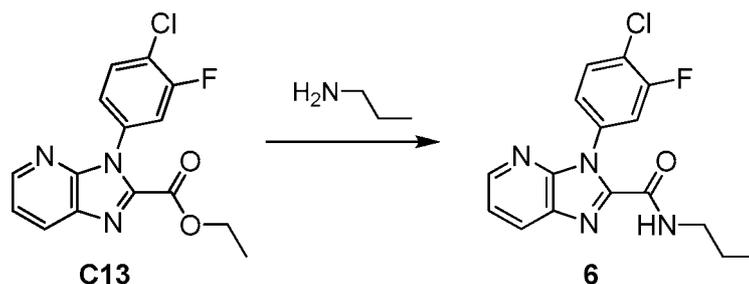
- 5 La conversión de *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-2,3-diamina (**C12**) en el producto se efectuó usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C10** en el Ejemplo 3. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 700 mg, 2,2 mmol, 17%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (dd, *J*= 4,6, 1,4 Hz, 1 H), 8,29 (dd, *J*= 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J*= 8,3, 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J*= 8,2, 4,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*= 8,9, 2,3 Hz, 1 H, supuesto; parcialmente enmascarado por el pico del disolvente), 7,18-7,22 (m, 1H), 4,44 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

*Etapla 2. Síntesis de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (5).*

- 15 A una solución de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**C13**) (32 mg, 0,10 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (29 mg, 0,30 mol) en tolueno (3 ml) se añadió trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno, 0,3 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 hora, tras lo cual se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (columna: Agella Venusil ASB-C18, 5 μm; Fase móvil A: 0,225 % de ácido fórmico en agua; Fase móvil B: 0,225 % ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 33 % a 63 % de B) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,0 mg, 5,4 μmol, 5%. LCMS *m/z* 371,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (d a, *J*= 4,6 Hz, 1 H), 8,32 (d a, *J*= 8 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J*= 8, 8 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,35 (d a, *J*= 8 Hz, 1 H), 6,52-6,55 (m, 1 H), 3,83 (s, 3H).

**Ejemplo 6**

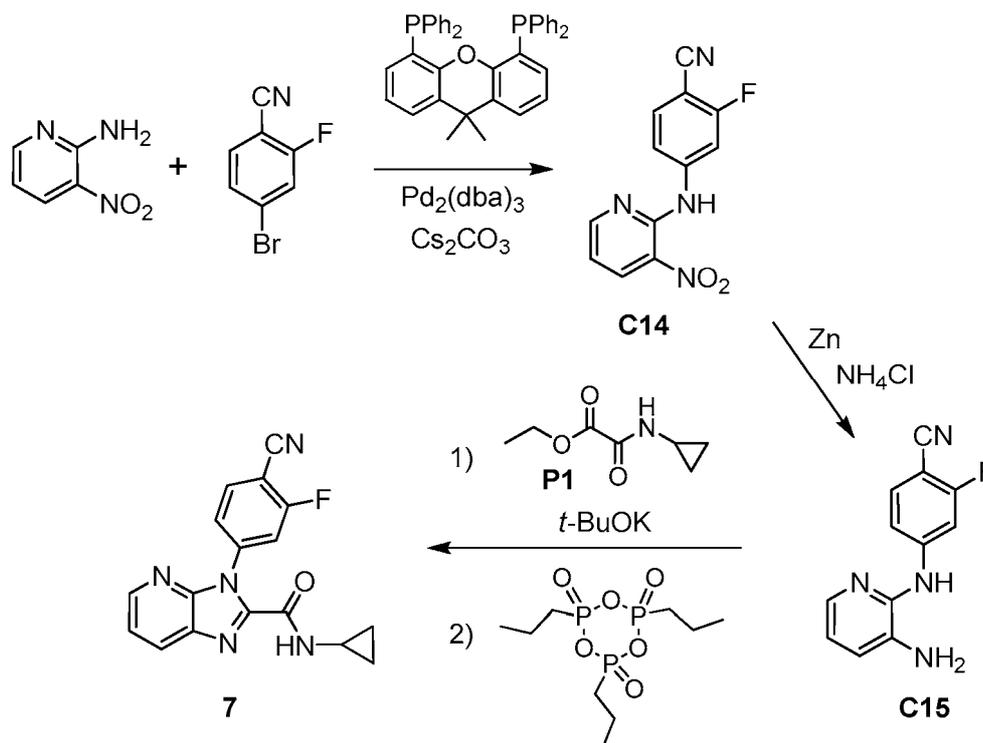
3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (6)



- 25 Se añadió *n*-propilamina (148 mg, 2,5 mol) a una solución de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**C13**) (80 mg, 0,25 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (eluyente: 1:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 28 mg, 84 μmol, 34 %. LCMS *m/z* 332,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (dd, *J*= 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J*= 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*= 8,4, 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,30 (ddd, *J*= 8,5, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 2H, supuesto; parcialmente enmascarado por el pico del disolvente), 1,58-1,68 (m, 2H), 0,96 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 7**

3-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (7)



**Etapa 1. Síntesis de 2-fluoro-4-[(3-nitropiridin-2-il)amino]benzonitrilo (C14).**

Una mezcla de 3-nitropiridin-2-amina (3,44 g, 24,7 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (4,95 g, 24,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (226 mg, 0,247 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 286 mg, 0,494 mmol) y carbonato de cesio (32,3 g, 99,0 mmol) en 1,4-dioxano (124 ml) se desgasificó, se introdujo en nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una lámina de Celite usando tetrahidrofurano y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió al residuo una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano/acetato de etilo frío a 1:1, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color gris. Rendimiento: 6,2 g, 24 mmol, 97%. LCMS  $m/z$  259,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,46 (s a, 1H), 8,60-8,63 (m, 2H), 8,16 (dd,  $J = 11,8, 2,1$  Hz, 1 H), 7,59 (dd,  $J = 8,5, 7,2$  Hz, 1 H), 7,40 (a dd,  $J = 8,6, 2$  Hz, 1 H), 7,05-7,09 (m, 1 H).

**Etapa 2. Síntesis de 4-[(3-aminopiridin-2-il)amino]-2-fluorobenzonitrilo (C15).**

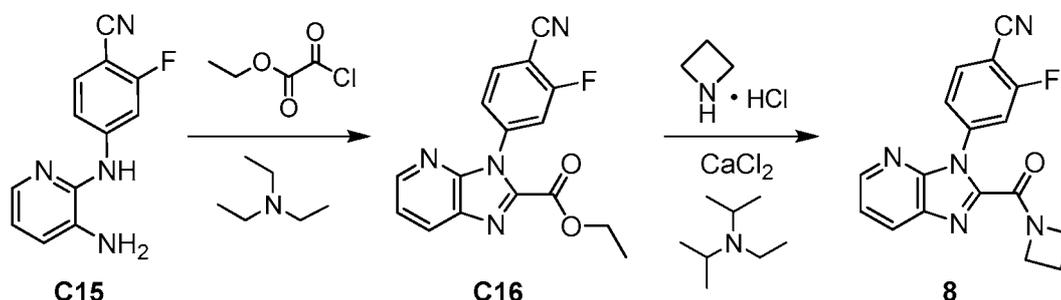
A una solución de 2-fluoro-4-[(3-nitropiridin-2-il)amino]benzonitrilo (**C14**) (5,4 g, 21 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua (40 ml) se añadió cloruro de amonio (8,9 g, 170 mmol), seguido de cinc (10,8 g, 165 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos, tras lo cual se filtró a través de una lámina de Celite. La capa orgánica del filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío; el residuo se lavó con heptano para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 4,2 g, 18 mmol, 86%. LCMS  $m/z$  229,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,68 (s a, 1H), 7,82 (dd,  $J = 13,6, 2,0$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,4, 8,3$  Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,03 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1 H), 6,82 (dd,  $J = 7,8, 4,8$  Hz, 1 H), 5,24 (s a, 2H).

**Etapa 3. Síntesis de 3-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamida (7).**

A una mezcla de 4-[(3-aminopiridin-2-il)amino]-2-fluorobenzonitrilo (**C15**) (3,9 g, 17 mmol) y (ciclopropilamino)(oxo)acetato de etilo (**P1**) (4,03 g, 25,6 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (17 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,88 g, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfino (T3P) (solución de ~50 % en peso, 20,3 ml, 32 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 120 °C durante 18 horas, se dejó enfriar. Se añadió agua (10 ml) y la agitación continuó durante 10 minutos. Se introdujo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 10 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,29 g, 7,13 mmol, 42%. LCMS  $m/z$  322,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (dd,  $J = 4,7, 1,4$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 8,2, 1,5$  Hz, 1 H), 7,79-7,85 (m, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 7,38-7,45 (m, 3H), 2,83-2,90 (m, 1 H), 0,87-0,93 (m, 2H), 0,68-0,73 (m, 2H).

**Ejemplo 8**

4-[2-(azetidín-1-ilcarbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo (8)



Etapa 1. Síntesis de 3-(4-ciano-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C16).

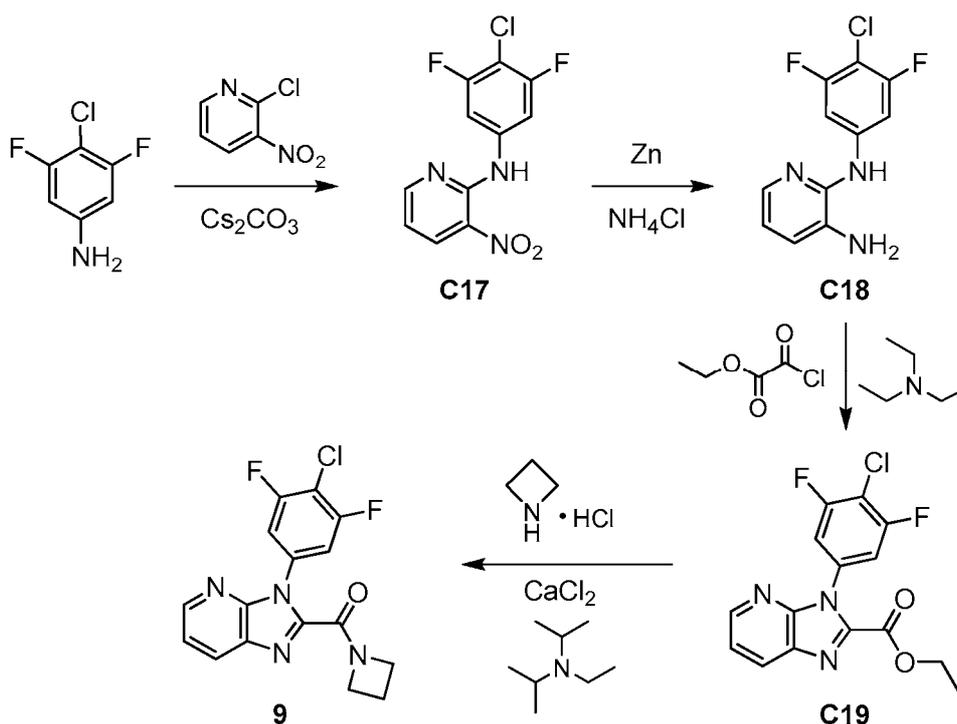
- 5 A una solución a 0 °C de 4-[(3-aminopiridin-2-il)amino]-2-fluorobenzonitrilo (C15) (300 mg, 1,31 mmol) y trietilamina (270 mg, 2,67 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloro(oxo)acetato de etilo (220 mg, 1,61 mmol), y la solución se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de la adición de agua (20 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (eluyente: 10:1 de diclorometano / metanol) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 40 mg, 0,13 mmol, 10 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 8,55 (d, J= 5 Hz, 1H), 4,46 (c, J= 7 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 7 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[2-(azetidín-1-ilcarbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo (8).

- 15 Una mezcla de clorhidrato de azetidina (120 mg, 1,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (168 mg, 1,30 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En este punto, se añadieron 3-(4-ciano-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C16) (40 mg, 0,13 mmol) y cloruro cálcico (15 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: DIKMA Diamondsil C18(2), 5 μm; Fase móvil A: 0,225% de ácido fórmico en agua; Fase móvil B: 0,225 % ácido fórmico en acetonitrilo; Gradiente: 15 % a 45 % de B) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 4,0 mg, 12 μmol, 9%. LCMS *m/z* 322,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (dd, J= 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J= 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 3H), 4,80-4,89 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H).

**Ejemplo 9**

Azetidín-1-il[3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanona (9)



**Etapas 1. Síntesis de N-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (C17).**

Una mezcla de 4-cloro-3,5-difluoroanilina (1,64 g, 10,0 mmol), 2-cloro-3-nitropiridina (1,56 g, 9,84 mmol) y carbonato de cesio (6,56 g, 20,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 80 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 200 mg, 0,70 mmol, 7%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (s a, 1 H), 8,55-8,61 (m, 2H), 7,52 (d a, J = 9 Hz, 2H), 6,96-7,01 (m, 1 H).

**Etapas 2. Síntesis de N<sup>2</sup>-(4-cloro-3,5-difluorofenil)piridina-2,3-diamina (C18).**

A una solución de *N*-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (**C17**) (100 mg, 0,35 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua (20 ml) se añadió cloruro de amonio (148 mg, 2,77 mmol) seguido de cinc (182 mg, 2,78 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el producto como un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 80 mg, 0,31 mmol, 89%.

**Etapas 3. Síntesis de 3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C19).**

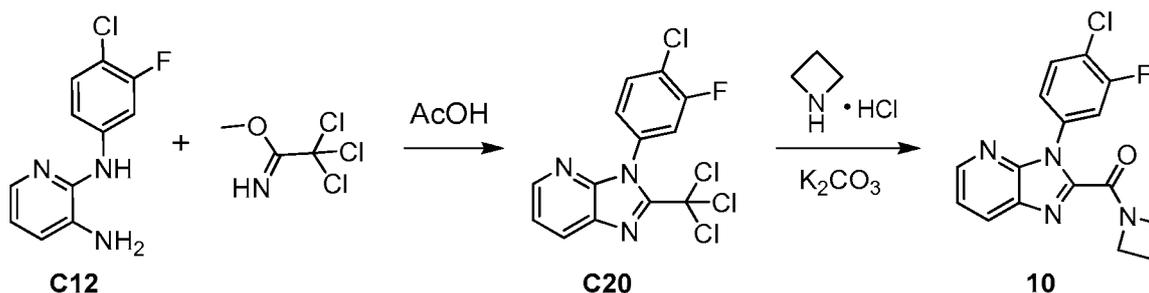
La *N*<sup>2</sup>-(4-cloro-3,5-difluorofenil)piridina-2,3-diamina (**C18**) se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de C16 en el Ejemplo 8. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 40 mg, 0,12 mmol, 41%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Etapas 4. Síntesis de azetidin-1-il[3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanona (9).**

El 3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxilato de etilo (**C19**) se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de 8 en el Ejemplo 8. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 7,9 mg, 23 μmol, 39%. LCMS *m/z* 349,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 2H).

**30 Ejemplo 10**

**Azetidin-1-il[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanona (10)**



Etapa 1. Síntesis de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(triclorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (**C20**).

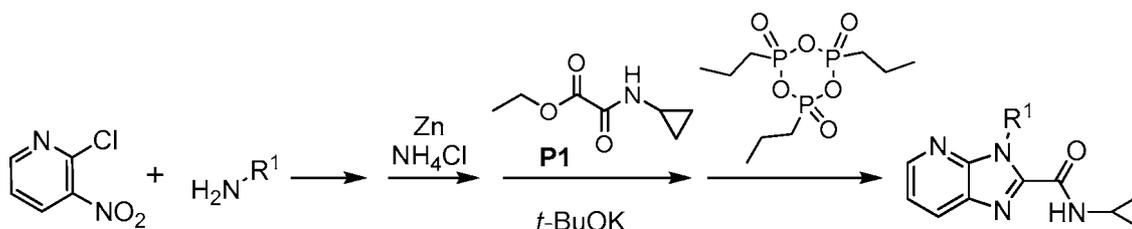
Se añadió 2,2,2-tricloroetanimidoato de metilo (0,743 ml, 6,00 mmol) a una solución de *N*<sup>2</sup>-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-2,3-diamina (**C12**) (951 mg, 4,00 mmol) en ácido acético (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 5 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,04 g, 2,85 mmol, 71%. LCMS *m/z* 366,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (dd, *J*= 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J*= 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J*= 8,5, 7,8, 0,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*= 8,1, 4,7 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, *J*= 8,8, 2,4, 0,2 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, *J*= 8,5, 2,4, 1,3 Hz, 1 H).

Etapa 2. Síntesis de azetidina-1-il[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanona (**10**).

La 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(triclorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (**C20**) (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en una mezcla 3:1 de acetonitrilo y agua (1,4 ml). Se añadió clorhidrato de azetidina (25,6 mg, 0,274 mmol), seguido de una solución acuosa de carbonato potásico (4 M, 0,15 ml, 0,60 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 22 horas, después a 80 °C durante 3 horas y, por último, a 100 °C durante 18 horas. Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró al vacío; la purificación mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 30 % a 50 % de B) proporcionó el producto. Rendimiento: 17 mg, 51 µmol, 36%. LCMS *m/z* 331,1,333,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (dd, *J*= 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J*= 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J*= 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*= 10,1, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*= 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 4,64-4,68 (m, 2H), 4,02-4,07 (m, 2H), 2,29-2,35 (m, 2H).

Procedimiento A

Síntesis de los ejemplos a partir de 2-cloro-3-nitropiridina y aminas



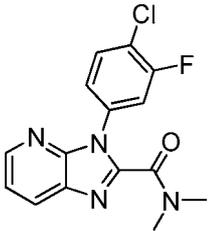
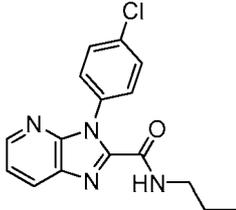
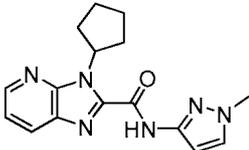
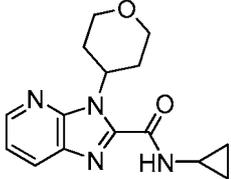
La amina requerida (0,20 mmol) se combinó con una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (31,7 mg, 0,200 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 ml) y polietilenglicol 400 (PEG 400, 0,1 ml); si se usó una sal de amina, también se añadió trietilamina (28 µl, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 1 - 1,5 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió tetrahidrofurano (0,4 ml) y una solución de cloruro de amonio (85,6 mg, 1,60 mmol) en agua (0,4 ml), seguido de cinc (aproximadamente 105 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1,5 horas, tras lo cual se repartió entre agua (1 ml) y acetato de etilo (2,5 ml). La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml cargado con sulfato sódico (aproximadamente 1 g). Esta extracción se repitió dos veces y las fracciones eluidas combinadas del cartucho se concentraron al vacío. Al residuo en bruto se añadió una solución de (ciclopropilamino)(oxo)acetato de etilo (**P1**) (47 mg, 0,30 mmol) en 1-metilpirrolidina-2-ona (0,2 ml) y una solución de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 0,3 ml, 0,3 mmol); esta mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 minutos, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con ácido acético (18 µl, 0,31 mmol). Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisofinano (T3P, solución de 50 % en peso en acetato de etilo, 254 mg, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (2,5 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1,5 ml); la capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml cargado con sulfato sódico (aproximadamente 1 g). Esta extracción se repitió dos veces y las fracciones eluidas combinadas del cartucho se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa usando uno de los sistemas siguientes: 1) Columna: Waters XBridge C18, 5 µm; Fase móvil A: 0,03 % de hidróxido amónico en agua (v/v); Fase móvil B: 0,03 % de hidróxido amónico en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20 % a 60 % de B o 10 % a 100 % de B; 2) Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: 0,05 % de ácido

trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 10 % a 100 % de B.

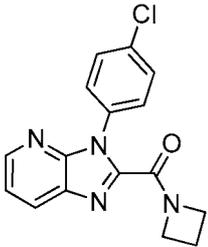
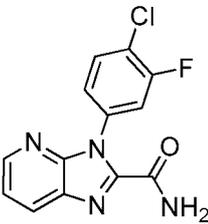
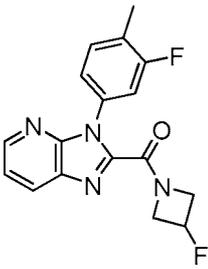
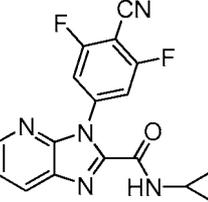
Usando la metodología descrita anteriormente para los Ejemplos 1-10, también se prepararon los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2 (véanse las Tablas 1 y 2 para los datos de caracterización).

5

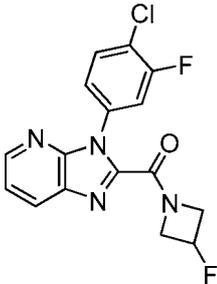
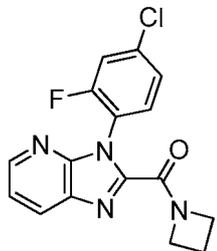
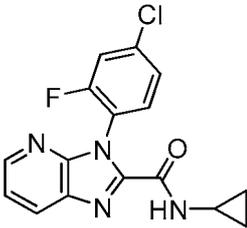
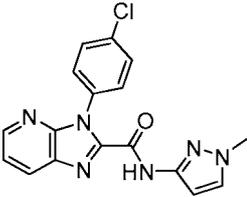
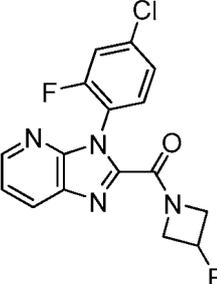
Tabla 1

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC <sup>1</sup> (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
11		Ejemplo 12; <b>C12</b>	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ 8,46 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H); 319,0, 321,0
12	 • CF <sub>3</sub> COOH	Ejemplo 10	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ 8,46-8,49 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 4,71 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,7 Hz, 2H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,4 Hz, 2H), 2,30-2,37 (m, 2H); 349,1, 351,1
13		Ejemplo 6; <b>C10</b>	picos característicos: 8,46-8,53 (m, 1H), 8,15 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m a, 1H), 7,53 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,39 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 0,99 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H); 314,8
14		<b>C7<sup>3</sup></b>	10,09 (s a, 1H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,22-6,33 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H); 311,0
15		Ejemplo 2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ 8,47 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 5,68 (tt, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1H), 4,13 (dd, <i>J</i> = 11,5, 4,5 Hz, 2H), 3,60 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 11,8, 1,5 Hz, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), 0,69-0,76 (m, 2H); 286,9

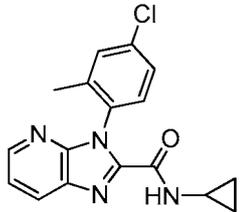
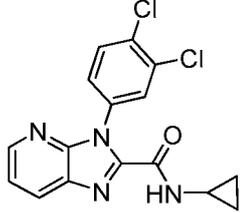
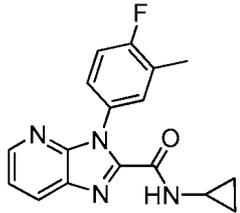
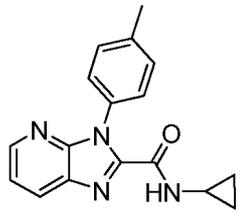
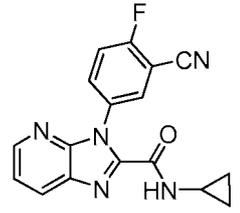
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm); Espectro de masas, ion observado $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
16		Ejemplo 10; <b>C9</b>	RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ), $\delta$ 8,44 (dd, $J=4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,56 (a AB cuarteto $J_{\text{AB}}=8,7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=39,2$ Hz, 4H), 7,45 (dd, $J=8,1, 4,7$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J=7,8, 7,7$ Hz, 2H), 4,04 (dd, $J=7,8, 7,7$ Hz, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H); 313,1, 315,1
17		Ejemplo 7; <b>C12</b>	8,52 (dd, $J=4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J=8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=8,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=8,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H); 290,8
18		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,36-2,45 (m, 2H); 311,0
19		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,45 (dd, $J=4,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J=8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 1H), 5,49 (d a, $J_{\text{HF}}=57$ Hz, 1H), 4,93-5,05 (m, 1H), 4,63-4,76 (m, 1H), 4,32-4,44 (m, 1H), 4,04-4,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H); de 329,0
20		Ejemplo 7	8,50 (dd, $J=4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J=8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,67 (d a, 1H), 7,44 (dd, $J=8,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 0,88-0,94 (m, 2H), 0,69-0,74 (m, 2H); de 340,1

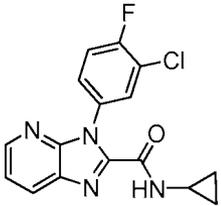
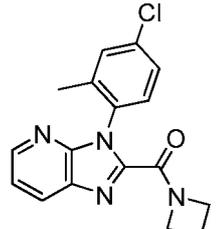
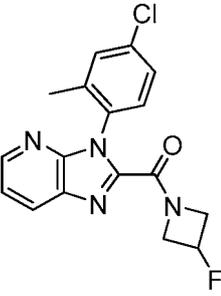
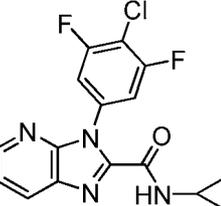
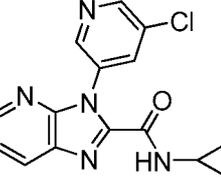
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
21		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,51 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,3, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 5,33-5,54 (m, <i>J</i> <sub>HF</sub> =57 Hz, 1H), 5,08-5,20 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H); 348,9
22		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,49 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 4,69-4,96 (m a, 2H), 4,16-4,26 (m, 2H), 2,37-2,47 (m, 2H); 331,0
23		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,50 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 1H), 0,84-0,91 (m, 2H), 0,68-0,73 (m, 2H); 330,9
24		Ejemplo 5; <b>C10</b>	picos característicos: 9,94 (s a, 1H), 8,52 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d a, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); de 352,9
25		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,51 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 5,33-5,54 (m, <i>J</i> <sub>HF</sub> =57 Hz, 1H), 4,8-5,3 (v m a, 2H), 4,40-4,54 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 1H); 348,9

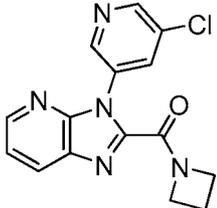
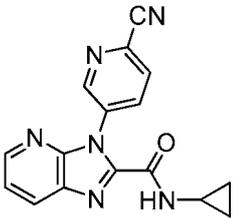
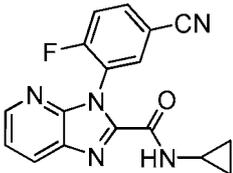
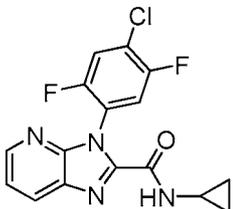
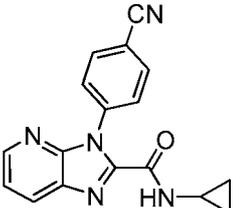
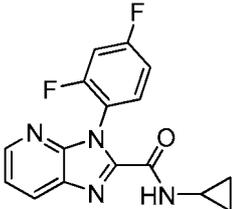
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
26		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,49 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,83-0,89 (m, 2H), 0,66-0,71 (m, 2H); 327,0
27		Procedimiento A	2,97 minutos; 347,0, 349,0
28		Procedimiento A	2,59 minutos; 311,1
29		Procedimiento A	2,51 minutos; 293,1
30	 <p data-bbox="523 1704 671 1733">• CF<sub>3</sub>COOH</p>	Procedimiento A	2,70 minutos; 333,0
31		Procedimiento A	2,46 minutos; 322,1

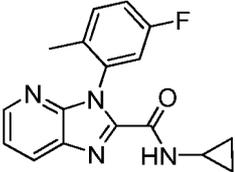
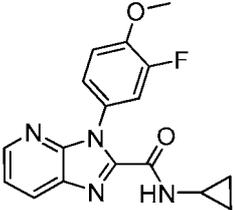
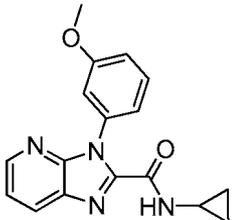
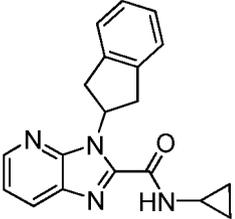
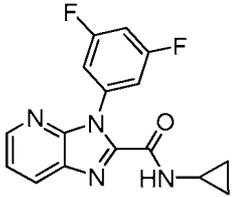
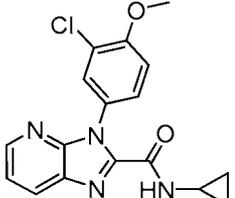
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
32		Procedimiento A	2,53 minutos; 331,0, 333,0
33		Procedimiento A	2,90 minutos; 327,0, 329,0
34		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	8,48 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,75-4,92 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 2H), 1,99 (s, 3H); 327,0
35		Ejemplo 3 <sup>4</sup>	se supone que es una mezcla de rotámeros; 8,50 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,14-7,19 (m, 1H), 5,32-5,52 (m, <i>J</i> <sub>HF</sub> = 57 Hz, 1H), 5,04-5,26 (m, 1H), 4,82-5,03 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 4,21-4,34 (m, 1H), 1,99 y 1,97 (2 s, total 3H); 345,0
36		Ejemplo 9	8,51 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 2H), 0,68-0,73 (m, 2H); 349,1
37		Ejemplo 2 <sup>5</sup>	8,72 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 2,1, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 2H), 0,68-0,73 (m, 2H); 314,1, 316,0

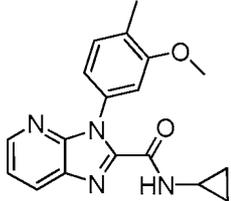
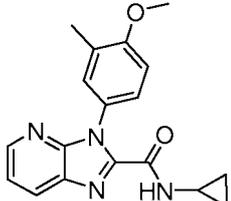
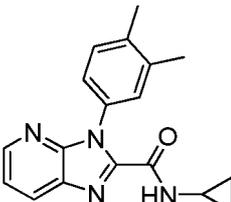
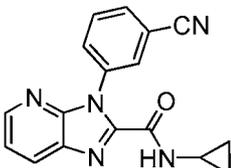
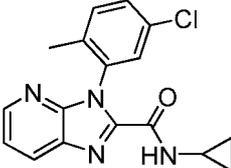
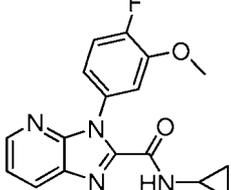
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
38		Ejemplo 37	8,69 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 4,82-4,87 (m, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 2H); 313,9, 315,9
39		Ejemplo 7 <sup>6</sup>	8,84 (d a, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, la mitad del patrón de ABX, <i>J</i> = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, la mitad del patrón de ABX, <i>J</i> = 8,3, 0,5 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 0,87-0,93 (m, 2H), 0,68-0,73 (m, 2H); 305,1
40		Ejemplo 7	8,50 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 2H); de 322,2
41		Ejemplo 7 <sup>7</sup>	8,51 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 2,83-2,90 (m, 1H), 0,85-0,92 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 2H); 349,1
42		Procedimiento A	2,32 minutos; 304,1
43		Procedimiento A	2,47 minutos; 315,1

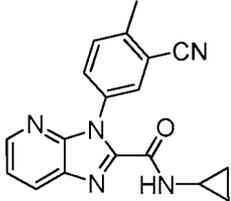
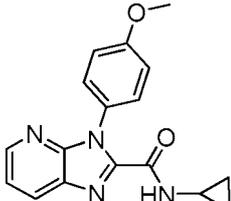
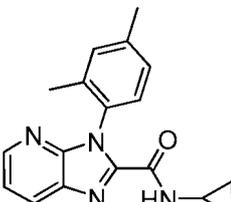
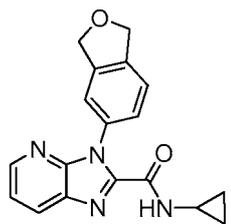
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
44		Procedimiento A	2,54 minutos; 311,1
45		Procedimiento A	2,44 minutos; 327,1
46		Procedimiento A	2,34 minutos; 309,1
47		Procedimiento A	3,25 minutos; 319,1
48		Procedimiento A	2,55 minutos; 315,0
49		Procedimiento A	2,66 minutos; 343,0, 345,0

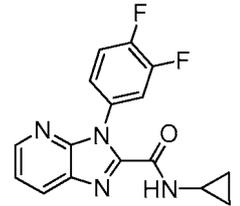
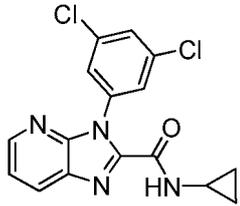
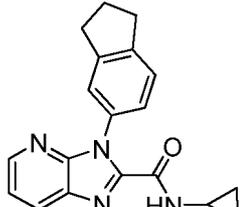
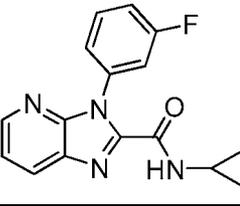
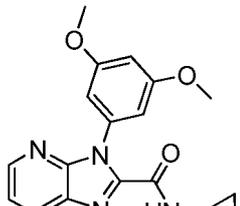
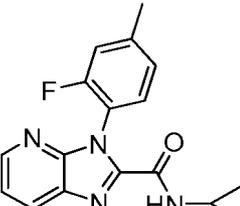
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de 1H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
50		Procedimiento A	2,60 minutos; 323,1
51		Procedimiento A	2,60 minutos; 323,1
52		Procedimiento A	2,71 minutos; 307,1
53		Procedimiento A	2,30 minutos; 304,1
54		Procedimiento A	2,85 minutos; 327,1, 329,1
55		Procedimiento A	2,40 minutos; 327,1

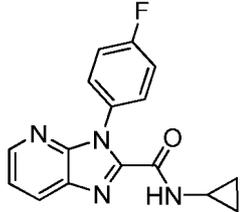
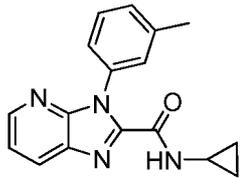
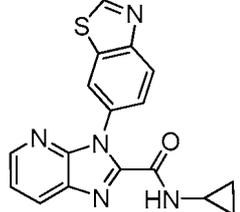
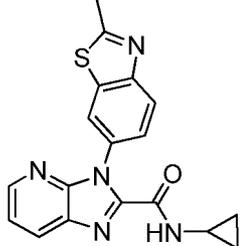
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
56		Procedimiento A	2,52 minutos; 318,1
57		Procedimiento A	2,13 minutos; 279,1
58		Procedimiento A	2,33 minutos; 309,1
59		Procedimiento A	2,74 minutos; 307,1
60		Procedimiento A	2,55 minutos; 311,1
61		Procedimiento A	2,10 minutos; 321,1

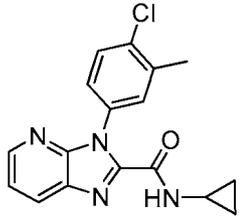
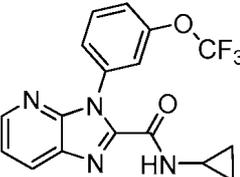
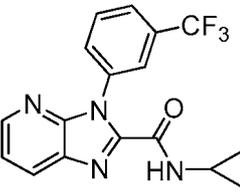
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de 1H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
62		Procedimiento A	2,52 minutos; 315,0
63		Procedimiento A	3,06 minutos; 347,0, 349,0
64		Procedimiento A	2,83 minutos; 319,1
65		Procedimiento A	2,39 minutos; 297,1
66		Procedimiento A	2,46 minutos; 339,1
67		Procedimiento A	2,69 minutos; 311,1

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
68		Procedimiento A	2,35 minutos; 297,1
69		Ejemplo 7 <sup>8</sup>	8,50 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 0,83-0,90 (m, 2H), 0,67-0,73 (m, 2H); 312,9
70		Procedimiento A	2,48 minutos; 293,1
71		Procedimiento A	2,13 minutos; 336,0
72		Procedimiento A	2,65 minutos; 325,0
73		Procedimiento A	2,27 minutos; 350,0

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
74		Procedimiento A	2,85 minutos; 327,1, 329,0
75		Procedimiento A	2,95 minutos; 363,0
76		Procedimiento A	2,71 minutos; 307,1
77		Procedimiento A	2,88 minutos; 347,0
78	 <p data-bbox="496 1615 639 1644">• CF<sub>3</sub>COOH</p>	Procedimiento A	2,79 minutos; 331,0, 333,0
79	 <p data-bbox="496 1854 639 1883">• CF<sub>3</sub>COOH</p>	Procedimiento A	2,76 minutos; 331,0, 333,0

(continuación)

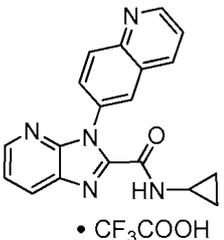
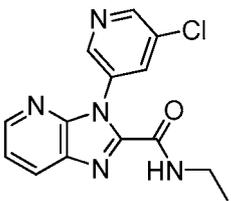
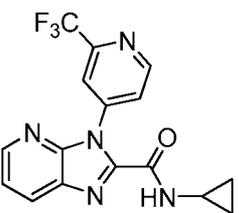
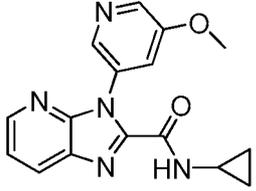
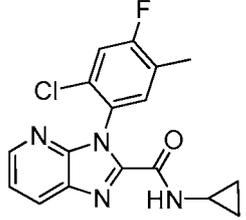
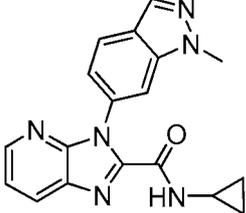
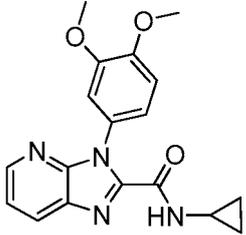
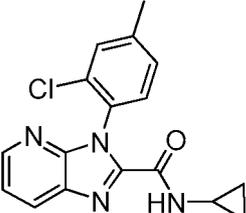
Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN de 1H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención de HPLC1 (minutos); Espectro de masas m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
80	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	Procedimiento A	1,59 minutos; de 330,1
<p>1. Condiciones para la HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % de B, lineal en 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto</p> <p>2. Se usó (dimetilamino)(oxo)acetato de etilo en lugar de (ciclopropilamino)(oxo)acetato de etilo (<b>P1</b>).</p> <p>3. La hidrólisis de <b>C7</b> con hidróxido de litio dio el correspondiente ácido carboxílico; esto se condensó con 1-metil-1H-pirazol-3-amina usando hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1H-benzotriazol-1-ol.</p> <p>4. Se usó <i>N,N</i>-diisopropiletilamina en la etapa final.</p> <p>5. La <i>N</i><sup>2</sup>-(5-cloropiridin-3-il)piridina-2,3-diamina requerida se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-nitropiridina con 5-cloropiridin-3-amina usando acetato de paladio (II) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, seguido de tratamiento con níquel Raney.</p> <p>6. Se preparó 5-[(3-nitropiridin-2-il)amino]piridina-2-carbonitrilo mediante el procedimiento usado para la síntesis de <b>C17</b> en el Ejemplo 9.</p> <p>7. Se preparó <i>N</i>-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina mediante el procedimiento usado para la síntesis de <b>C17</b> en el Ejemplo 9.</p> <p>8. Se preparó <i>N</i>-(3-clorofenil)-3-nitropiridin-2-amina mediante calentamiento de 2-cloro-3-nitropiridina con 3-cloroanilina a 150 °C.</p>			

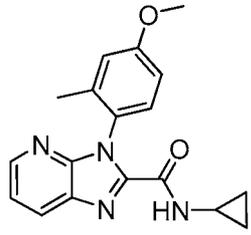
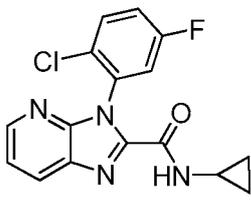
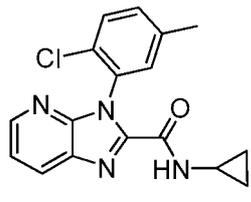
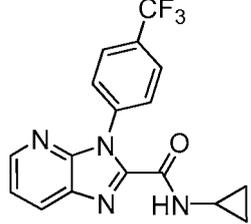
Tabla 2

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup>
81		Ejemplo 2 <sup>1</sup>	302,0
82		Ejemplo 7 <sup>2</sup>	348,2

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup>
83		Ejemplo 7	309,9
84		Procedimiento A	345,0, 347,0
85		Procedimiento A	294,1
86		Procedimiento A	333,1
87		Procedimiento A	339,1
88		Procedimiento A	327,1, 329,0

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup>
89		Procedimiento A	323,1
90		Procedimiento A	331,0, 333,0
91		Procedimiento A	327,1, 329,0
92		Procedimiento A	347,1

1. Véase la nota al pie 5 en la Tabla 1.  
2. Se preparó 3-nitro-N-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]piridin-2-amina a partir de 2-cloro-3-nitropiridina y 2-(trifluorometil)piridin-4-amina usando el procedimiento para la síntesis de **C17** en el Ejemplo 9.

La afinidad de unión de los compuestos en los Ejemplos 1-92 para la isoforma PDE4B se muestra en la columna 2 de la Tabla 3 más adelante y la afinidad de estos compuestos por la isoforma PDE4D se muestra en la columna 3. Una revisión de los datos muestra que los compuestos seleccionados tienen una afinidad de unión por la isoforma PDE4B sobre la isoforma PDE4D. Por ejemplo, los datos para los Ejemplos 2, 15, 17, 81, 82, 83, 85, 90 y 91 muestran que estos compuestos exhiben una selectividad de al menos aproximadamente 2 veces más la de la isoforma PDE4D. Los datos de los ejemplos 13, 14, 21, 25, 35, 40, 47, 77, 88, 89 y 92 muestran que estos compuestos exhiben una selectividad de al menos aproximadamente 5 veces más la de la isoforma PDE4D. Los datos de los ejemplos 19, 20, 33, 38, 41, 44, 49, 57, 61, 72, 75, 79 y 87 muestran que estos compuestos exhiben una selectividad de al menos aproximadamente 10 veces más la de la isoforma PDE4D. Los datos de los ejemplos 6, 9, 10, 11, 12, 22, 27, 31, 34, 37, 39, 43, 56, 59, 60, 63, 66, 69, 70, 73, 74, 78 y 80 muestran que estos compuestos exhiben una selectividad de al menos aproximadamente 20 veces más la de la isoforma PDE4D. Los datos de los ejemplos 4, 7, 18, 36, 46, 62, 67 y 71 muestran que estos compuestos exhiben una selectividad de al menos aproximadamente 40 veces más la de la isoforma PDE4D. Los datos de los ejemplos 1, 3, 8, 16, 23, 26, 28, 30, 32, 33, 42, 45, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 58, 64, 65, 68 y 76 muestran que estos compuestos exhiben una selectividad de al menos aproximadamente 50 veces más la de la isoforma PDE4D.

La afinidad de unión por PDE4B y PDE4D para los compuestos de la presente invención se determinó utilizando el(los) siguiente(s) ensayo(s) biológico(s):

Ensayos biológicos

Una porción de la secuencia de codificación de PDE4D3 humana (aminoácidos 50 a 672 de la secuencia con número de acceso Q08499-2) se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) modificado para incluir un marcador de afinidad His6 en C-terminal para ayudar en la purificación como se describe en Seeger, T. F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. El báculo recombinante se aisló y se usó para transfectar las células de insecto para generar la reserva viral. Para generar pasta celular para purificación, se infectó a las células de insectos y las células se cosecharon 72 horas después de la infección. La pasta de células de insecto se lisó y, después de la centrifugación, el sobrenadante se cromatografió sobre agarosa Ni-NTA (Qiagen) como se describe en Seeger, T. F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución en agarosa Ni-NTA que contienen PDE4 se combinaron, se diluyeron con tampón Q A (Tris HCl 50 mM a pH 8, 4 % de glicerol, NaCl 100 mM, TCEP 1 mM, inhibidores de la proteasa sin EDTA (Roche)) para reducir el NaCl a ~200 mM, y se cargó en una columna de Q Sepharose (GE Healthcare). Después de lavar con tampón Q A hasta la situación basal la PDE4D se eluyó con un gradiente de 10 % to 60 % de tampón B (Tris HCl 50 mM pH 8, NaCl 1 M, 4 % de glicerol, TCEP 1 mM). Las fracciones de PDE4D se analizaron mediante SDS-PAGE tinción de azul de Coomassie, se combinaron según la pureza, se congelaron y se almacenaron a -80 °C.

La secuencia de codificación de PDE4B1 humana (aminoácidos 122 to 736 de la secuencia con el número con acceso Q07343) con las mutaciones resultantes en las sustituciones de aminoácidos S134E, S654A, S659A, y S661A se clonó en el vector de expresión baculovirus pFastBac (Invitrogen) modificado para que incluya un marcador de afinidad His6 N-terminal para ayudar a la purificación, seguido de un sitio de escisión de trombina. El báculo recombinante se aisló y se usó para transfectar las células de insecto para generar la reserva viral. Para generar pasta celular para purificación, se infectaron las células de insecto con la reserva de virus y las células se recogieron 72 horas después de la infección, como se describe en Seeger, T. F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta de células de insecto se lisó y, después de la centrifugación, el sobrenadante se cromatografió sobre agarosa Ni-NTA (Qiagen) como se describe en Seeger, T. F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución en agarosa Ni-NTA que contienen PDE4 se combinaron, se diluyeron con tampón Q A (Tris HCl 20 mM a pH 8, 5 % de glicerol, TCEP 1 mM) para reducir el NaCl a ~100 mM y se cargaron en una columna Source 15Q (GE Healthcare). Después de lavar con tampón A Q/ 10 % de tampón B hasta niveles basales, la PDE4D se eluyó con un gradiente de 10 % to 60 % de tampón B (Tris HCl 20 mM pH 8, NaCl 1 M, 5 % de glicerol, TCEP 1 mM). Las fracciones de PDE4D se analizaron mediante SDS-PAGE tinción de azul de Coomassie, se combinaron según la pureza, se congelaron y se almacenaron a ~-80 °C.

Los ensayos de PDE4B y 4D utilizan tecnología de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) para medir la inhibición de la PDE4B recombinante humana y la actividad enzimática de PDE4D de los compuestos in vitro. Los ensayos de PDE4B y 4D se realizan en paralelo usando parámetros idénticos, excepto por la concentración de la enzima (PDE4B ~32 pM y PDE4D ~16 pM). Los ensayos se realizan en un formato de 384 pocillos con 50 µl de tampón de ensayo (Tris 50 mM a pH 7,5; MgCl<sub>2</sub> 1,3 mM; 0,01 % de Brij) que contienen suficiente PDE4B y PDE4D para convertir ~20 % de sustrato (AMPc 1 µM que consiste en <sup>3</sup>H-AMPc 20 nM+ AMPc frío 980 µM) y una serie de inhibidores. Las reacciones se incuban durante 30 minutos a 25 °C. La adición de 20 µl de 8 mg / ml de perlas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer) se detiene la reacción. Las placas se sellan (TopSeal PerkinElmer) y las perlas se dejaron sedimentar durante 8 horas, después de lo cual se leen en el Trilux Microbeta durante la noche.

40

Tabla 3

Número de ejemplo	PDE4B FL humana; CI <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	PDE4D FL humana; CI <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>	Nombre según la IUPAC
1	31,8 <sup>b</sup>	2,21 <sup>b</sup>	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
2	426	1,27 <sup>b</sup>	3-ciclopentil- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
3	131 <sup>b</sup>	7,95 <sup>b</sup>	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
4	18,4 <sup>b</sup>	0,908 <sup>b</sup>	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
5	54,1	5,64	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
6	38,1 <sup>b</sup>	0,778 <sup>b</sup>	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -propil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	PDE4B FL humana; CI50 (nM) <sup>a</sup>	PDE4D FL humana; CI50 (μM) <sup>a</sup>	Nombre según la IUPAC
7	40,8 <sup>b</sup>	1,88 <sup>b</sup>	3-(4-ciano-3-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
8	16,0	0,910	4-[2-(azetidín-1-ilcarbonil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo
9	14,2 <sup>b</sup>	0,420 <sup>b</sup>	Azetidín-1-il[3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
10	15,2 <sup>b</sup>	0,567 <sup>b</sup>	Azetidín-1-il[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
11	405	9,64	3-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N,N</i> -dimetil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida
12	99,4	1,52	Azetidín-1-il[3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona, sal de trifluoroacetato
13	944	6,64 <sup>b</sup>	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -propil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
14	822	4,38	3-ciclopentil- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
15	1730	6,90	<i>N</i> -ciclopropil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
16	196	5,50	Azetidín-1-il[3-(4-clorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
17	8510	>30,0	3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
18	48,7	2,14	Azetidín-1-il[3-(3-fluoro-4-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
19	281	5,28	(3-fluoroazetidín-1-il)[3-(3-fluoro-4-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
20	13,8	0,262 <sup>b</sup>	3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
21	42,6	0,316	[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il](3-fluoroazetidín-1-il)metanona
22	273	5,59	Azetidín-1-il[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
23	632	>30,0	3-(4-cloro-2-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
24	211	>24,1	3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
25	910	5,84	[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il](3-fluoroazetidín-1-il)metanona
26	319	>17,9	3-(4-cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida
27	12,2 <sup>b</sup>	0,511 <sup>b</sup>	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,4-diclorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	PDE4B FL humana; CI50 (nM) <sup>a</sup>	PDE4D FL humana; CI50 (μM) <sup>a</sup>	Nombre según la IUPAC
28	114	8,23	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
29	225	>28,0 <sup>b</sup>	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
30	5,77	0,333	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,4,5-trifluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
31	87,5	2,55	3-(3-ciano-4-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida
32	15,7	0,886	3-(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
33	15,9	1,23 <sup>b</sup>	3-(3-cloro-4-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
34	399	10,2	Azetidin-1-il[3-(4-cloro-2-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
35	1130	8,28	[3-(4-cloro-2-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il](3-fluoroazetidin-1-il)metanona
36	5,65	0,255	3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
37	409	10,7	3-(5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
38	466	6,67	Azetidin-1-il[3-(5-cloropiridin-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il]metanona
39	363	10,2	3-(6-cianopiridin-3-il)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida
40	1710	15,2	3-(5-ciano-2-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
41	100	1,17	3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
42	276 <sup>b</sup>	>22,4 <sup>b</sup>	3-(4-cianofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
43	927	>26,6	<i>N</i> -ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
44	1660	>29,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
45	205	14,8	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
46	329	13,8	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3-metoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
47	1260	6,39	<i>N</i> -ciclopropil-3-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
48	88,9	4,82	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,5-difluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	PDE4B FL humana; CI50 (nM) <sup>a</sup>	PDE4D FL humana; CI50 (μM) <sup>a</sup>	Nombre según la IUPAC
49	629	12,3	3-(3-cloro-4-metoxifenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
50	339	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
51	207	13,2	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
52	271	25,8	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,4-dimetilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
53	287	3,40	3-(3-cianofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
54	329	19,2	3-(5-cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
55	304	>23,7	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
56	167	4,85	3-(3-ciano-4-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
57	1160	>19,7	<i>N</i> -ciclopropil-3-fenil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
58	506	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
59	1020	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(2,4-dimetilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
60	1200	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-fluoro-2-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
61	1580	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
62	34,9	1,49 <sup>b</sup>	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,4-difluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
63	68,0	2,55	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,5-diclorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
64	206	15,7	<i>N</i> -ciclopropil-3-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
65	188	10,9	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridina-2-carboxamida
66	759	19,4	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,5-dimetoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
67	619	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
68	219	11,9	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
69	70,9 <sup>b</sup>	1,91 <sup>b</sup>	3-(3-clorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	PDE4B FL humana; CI50 (nM) <sup>a</sup>	PDE4D FL humana; CI50 (μM) <sup>a</sup>	Nombre según la IUPAC
70	421	14,9	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
71	155	6,34	3-(1,3-benzotiazol-6-il)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
72	40,9	0,753	<i>N</i> -ciclopropil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
73	516	12,6	<i>N</i> -ciclopropil-3-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
74	58,8	1,99	3-(4-cloro-3-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
75	389	3,98	<i>N</i> -ciclopropil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
76	de 374	>18,8	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,5-dimetilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
77	1150	8,64	<i>N</i> -ciclopropil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
78	387	11,4	3-(3-cloro-2-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
79	106	1,76	3-(5-cloro-2-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
80	1470	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-( <i>qumolm</i> -6-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
81	8270	>30,0	3-(5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -etil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
82	6070	17,5	<i>N</i> -ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
83	13600	>29,3	<i>N</i> -ciclopropil-3-(5-metoxipiridin-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
84	16600	>30,0	3-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
85	7730	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
86	24500	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
87	2720	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(3,4-dimetoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
88	3700	>30,0	3-(2-Cloro-4-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
89	3520	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
90	9230	>30,0	3-(2-cloro-5-fluorofenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida

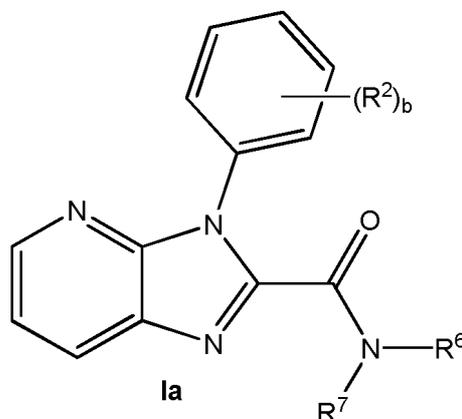
(continuación)

Número de ejemplo	PDE4B FL humana; CI50 (nM) <sup>a</sup>	PDE4D FL humana; CI50 (μM) <sup>a</sup>	Nombre según la IUPAC
<b>91</b>	9420	>30,0	3-(2-cloro-5-metilfenil)- <i>N</i> -ciclopropil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida
<b>92</b>	3110	>30,0	<i>N</i> -ciclopropil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-carboxamida

a. Los valores representan la media geométrica de 2-6 determinaciones.  
b. El valor representa la media geométrica de ≥ 7 determinaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula la:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. en la que:

- 5        b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3;  
 cada  $R^2$ , si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metiltio, metoxi, y trifluorometoxi;  
 $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), y  $-(CH_2)_m$ -heteroarilo (de 5 a 10 miembros); en el que dicho alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 10        cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ), y ciano; o  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que hasta tres átomos de carbono de dicho heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)NR^4R^5$ , hidroxilo, y ciano,  
 15        en la que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ), y m está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, o 2.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido en de uno a tres átomos de carbono con halógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman azetidino, opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho azetidino se selecciona de entre azetidino-1-ilo o 3-fluoroazetidino-1-ilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. en el que b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; cada  $R^2$ , si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metiltio, metoxi, y trifluorometoxi; uno de  $R^6$  y  $R^7$  está representado por hidrógeno y el otro está representado por un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), y  $-(CH_2)_m$ -heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en el que dicho alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ), y ciano; en el que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ); y m está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, o 2.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; y cada  $R^2$ , si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, y ciano; y uno de  $R^6$  y  $R^7$  está representado por hidrógeno y el otro está representado por alquilo ( $C_1-C_6$ ).
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de  $R^6$  y  $R^7$  está representado por hidrógeno y el otro está representado por el grupo que consiste en etilo o propilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que b

está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; y cada  $R^2$ , si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, y ciano; y uno de  $R^6$  y  $R^7$  está representado por hidrógeno y el otro está representado por  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo ( $C_3$ - $C_6$ ).

5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de  $R^6$  y  $R^7$  está representado por hidrógeno y el otro está representado por ciclopropilo.

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que b está representado por un número entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3; y cada  $R^2$ , si está presente, está representado por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, y ciano; y uno de  $R^6$  y  $R^7$  está representado por hidrógeno y el otro está representado por  $-(CH_2)_m$ -heteroarilo (de 5 a 10 miembros)opcionalmente sustituido por un alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ).

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^6$  está representado por pirazolilo opcionalmente sustituido por metilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^6$  está representado por *N*-1-metil-1H-pirazol-3-ilo.

15 13. Un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, accidente cerebrovascular, asma, enfermedad vascular cerebral y conjuntivitis alérgica.

20 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-*N*-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.