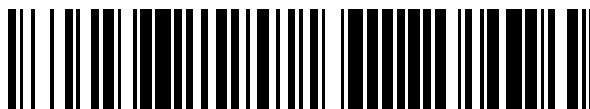


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 717**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2016** **PCT/GB2016/051087**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016** **WO16170323**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2016** **E 16718862 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019** **EP 3286188**

54 Título: **Imidazopiridinas sustituidas con isoxazolilo**

30 Prioridad:

20.04.2015 GB 201506660

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2019

73 Titular/es:

CELLCENTRIC LTD (100.0%)
Chesterford Research Park, Little Chesterford
Cambridge, Cambridgeshire CB10 1XL, GB

72 Inventor/es:

PEGG, NEIL ANTHONY;
TADDEI, DAVID MICHEL ADRIEN y
BROWN, RICHARD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 726 717 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

Imidazopiridinas sustituidas con isoxazolido

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de nuevas isoxazolid imidazopiridinas y a su uso como moduladores de la actividad de p300 y/o CBP.

Antecedentes de la invención

Las modificaciones genéticas y epigenéticas son críticas en todas las etapas de la progresión de la enfermedad del cáncer y se ha demostrado que el silenciamiento epigenético es importante en la mala regulación de los genes implicados en todas las características del cáncer (Jones, P.A. y Baylin, S.B. (2007) "The epigenomics of cancer", Cell, Vol. 128, págs. 683-692). Las modificaciones epigenéticas subyacentes que median la regulación incluyen metilación del ADN y la modificación postraducciona de histonas. Esta última incluye metilación, acetilación y ubiquitinación. Los agentes desmetilantes del ADN y los inhibidores de histona desacetilasa han demostrado actividad antitumoral y se ha aprobado una serie de agentes para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. Las enzimas que median la modificación de histonas, incluyendo histona acetiltransferasas (HAT) que acetilan las histonas y proteínas distintas de histonas, representan una ola de dianas de segunda generación para la intervención con fármacos de molécula pequeña.

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común y la segunda causa más importante de mortalidad por cáncer entre los hombres. El tratamiento para la enfermedad clínicamente localizada es normalmente cirugía o radioterapia. Para los pacientes que tienen recaídas sistemáticas tras un tratamiento definitivo o que presentan enfermedad loco-regional o metastásica, el control de la enfermedad a largo plazo es el objetivo principal. Normalmente, este implica una serie de terapias hormonales que suprimen la señalización del receptor de andrógenos (AR), ya que los cánceres de próstata son altamente dependientes de la función de ARN para su supervivencia y progresión. Aunque las terapias dirigidas a AR inhiben el crecimiento tumoral, rara vez se elimina la enfermedad y se adquiere resistencia a la terapia mediante la función de ARN restaurada. La progresión a este cáncer de próstata "resistente a la castración" (CRPC) representa el fenotipo letal de esta enfermedad. Se estima que entre un 50-60 % de los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica tiene CRPC. Recientemente, se han aprobado varios agentes terapéuticos nuevos para el tratamiento del CRPC. Estos, sin embargo, proporcionan una eficacia clínica limitada y sirven únicamente para prolongar la progresión. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes tolerables para obtener beneficios adicionales en el tratamiento del CRPC.

Múltiples mecanismos celulares ocasionan la progresión del CRPC. En todos los casos, la adquisición del fenotipo CRPC está mediada por la reactivación de la vía de AR. La acetiltransferasa p300 regula directamente los niveles de AR y la actividad de señalización de ARN en las células de cáncer de próstata (Zhong et al., "p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis", Cancer Res., Vol. 74, págs. 1870-1880, 2014). Por lo tanto, la modulación terapéutica de la actividad de p300 se dirigiría a todos los mecanismos adaptativos conocidos que ocasionan el desarrollo de CRPC. Las terapias aprobadas y aquellas en estudios clínicos se dirigen principalmente solo a uno o al otro de estos mecanismos celulares. La modulación de la actividad de p300 proporciona directamente una oportunidad para modular más ampliamente la actividad de ARN en el CRPC que las estrategias terapéuticas actuales y otras experimentales. Además, se ha demostrado que los mecanismos de resistencia a los agentes recientemente aprobados son dependientes de AR (Cai, C. et al., (2011) "Intratutoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors", Cancer Res., Vol. 71, págs. 6503-6513). Por lo tanto, la modulación de p300 debería inhibir la resistencia a las terapias actuales y potencialmente proporcionaría una eficacia mejorada y sostenida y una mayor utilidad clínica.

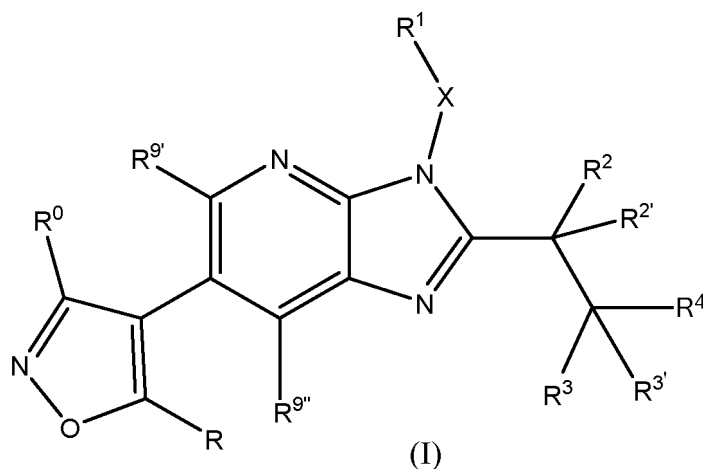
En común con p300, la proteína de unión a CREB (proteína de unión a elemento de respuesta a AMP cíclico) (CBP) es una acetiltransferasa que actúa como coactivador transcripcional en las células humanas. Tanto CBP como p300 poseen un solo bromodominio (BRD) y un dominio de lisina acetiltransferasa (KAT), que están implicados en la modificación postraducciona y el reclutamiento de histonas y proteínas distintas de histonas. Existe una alta similitud de secuencia entre CBP y p300 en los dominios funcionales conservados (véase Duncan A. Hay et al, JACS 2014, 135, 9308-9319). Por lo tanto, la modulación de la actividad CBP proporciona una ruta prometedora para el tratamiento de ciertos cánceres. Por consiguiente, son interesantes los compuestos que pueden modular, por ejemplo, inhibir, la actividad de p300 y/o CBP en la terapia del cáncer.

Sumario de la invención

Se ha descubierto recientemente que una serie de nuevos compuestos tiene actividad en la modulación de la actividad de p300 y/o CBP. Por lo tanto, los compuestos tienen una utilidad potencial para tratar el cáncer, en particular, el cáncer de próstata.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es una isoxazolid imidazopiridina de fórmula

(I):



5 en donde

R^0 y R , que son iguales o diferentes, son cada uno H o alquilo C_{1-6} ;

$R^{9'}$ y $R^{9''}$, que son iguales o diferentes, son cada uno H o F;

X es $-(alk)_n-$, $-alk-C(=O)-NR-$, $-alk-NR-C(=O)-$ o $-alk-C(=O)-$;

10 R^1 se selecciona entre $-S(=O)_2R^1$ y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está sin sustituir o sustituido;

R^2 y $R^{2'}$, que son iguales o diferentes, son cada uno H o alquilo C_{1-6} ; o R^2 y $R^{2'}$ forman, junto con el átomo de C a los que están unidos, un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 y $R^{3'}$, que son iguales o diferentes, son cada uno H, alquilo C_{1-6} , OH o F;

15 R^4 es fenilo o un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros y está sin sustituir o sustituido; alk es alquileo C_{1-6} ;

R' es alquilo C_{1-6} ; y

n es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una isoxazolidine-imidazopyridine de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales, por ejemplo, como se menciona a continuación.

25 En un aspecto más, la invención proporciona una isoxazolidine-imidazopyridine de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como un modulador de la actividad de p300.

30 Descripción detallada de la invención

El término "sustituido" incluye la disposición implícita de que la sustitución debe estar de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta una transformación espontánea, como una ciclación de transposición o eliminación). En determinadas realizaciones, un solo átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En determinadas realizaciones, un grupo que está sustituido puede estar sustituido por un grupo sustituyente o puede estar sustituido de forma múltiple en múltiples átomos de carbono. Cuando está sustituido cualquier grupo definido en el presente documento, normalmente está sustituido por R^{10} como se define a continuación. El grupo puede, por ejemplo, estar mono, di o trisustituido por un grupo R^{10} como se define a continuación.

45 En algunas de las isoxazolidine-imidazopyridines de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza del sustituyente, puede haber átomos de carbono quirales y, por lo tanto, los compuestos pueden existir como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos, tales como formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse unas de las otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoselectivas o estereoespecíficas convencionales.

50 Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas tautoméricas y debe entenderse que la invención abarca todas estas formas tautoméricas.

Se entiende que ciertos compuestos de la invención contienen grupos tanto ácidos como básicos y, por lo tanto, pueden existir como zwitteriones a ciertos valores de pH.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un trastorno o cambio fisiológico indeseado, como el desarrollo o proliferación del cáncer. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la afección o trastorno.

Sin embargo, los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y los métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal no se reivindican en el presente documento.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el paciente que se está tratando.

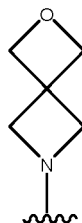
Un grupo o resto alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C_{1-6} normalmente es un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{1-2} . Los ejemplos de grupos y restos alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo (es decir, 3-metilbut-1-ilo), t-pentilo (es decir, 2-metilbut-2-ilo), neopentilo (es decir, 2,2-dimetilpropan-1-ilo), n-hexilo, i-hexilo (es decir, 4-metilpentan-1-ilo), t-hexilo (es decir, 3-metilpentan-3-ilo) y neopentilo (es decir, 3,3-dimetilbutan-1-ilo). Normalmente un grupo alquilo C_{1-6} es metilo (Me). Para disipar cualquier duda, cuando están presentes dos restos alquilo en un grupo, los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Un grupo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido, normalmente por uno o más grupos R^{10} como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 grupos R^{10} como se define a continuación.

Un grupo o resto alquileo C_{1-6} es un grupo o resto de hidrocarburo alifático divalente, sin sustituir o sustituido, saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Normalmente es un grupo o resto alquileo C_{1-3} . Los ejemplos incluyen grupos y restos metileno, etileno, n-propileno e i-propileno. Más normalmente es metileno o etileno. Cuando el grupo alquileo está sustituido, normalmente está sustituido por un grupo R^{10} como se define a continuación.

Un grupo o resto cicloalquilo C_{3-6} es un anillo de hidrocarburo monovalente saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene solo enlaces saturados. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, un grupo cicloalquilo es ciclopropilo.

Un grupo o resto heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros es un grupo heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, normalmente 1 o 2 átomos de N. Está unido a través de uno de sus átomos de C o N en el anillo y es monocíclico o bicíclico. En una realización, está unido a C. En otra realización, está unido a N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico que contiene N de 5 a 7 miembros, por ejemplo, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de un grupo heteroarilo que contiene N, unido a C, de 5 a 12 miembros, incluyen grupos pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo y pirrolopirimidinilo. Cuando está sustituido, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros está normalmente sustituido por uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} sin sustituir y un grupo R^{11} como se define a continuación. En una realización, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros está sin sustituir.

Un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, monovalente, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S. Puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros. Está unido a través de uno de sus átomos de C en el anillo o a través de un heteroátomo del anillo. En una realización, está unido a C. En otra realización, está unido a N. Los ejemplos de un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros incluyen oxetano, tietano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfina y el siguiente grupo espiro unido a N:



Un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido, normalmente por un grupo R^{10} como se define

a continuación. Puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo, según lo permita la valencia del átomo.

Un halógeno o grupo halo es F, Cl, Br o I. Normalmente es F, Cl o Br, más normalmente F.

5 Un grupo alcoxi C_{1-6} es lineal o ramificado. Normalmente es un grupo alcoxi C_{1-4} , por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *tert*-butoxi. Un grupo alcoxi C_{1-6} está sin sustituir o sustituido, normalmente por uno o más grupos R^{10} como se define a continuación.

10 Cuando en la fórmula (I) $n = 0$, el resto $-(alk)_n-$ está ausente y X es, por lo tanto, un enlace directo. X se selecciona normalmente entre un enlace directo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-C(=O)-NMe-$, $-CH_2-C(=O)-NH-$ y $-CH_2-C(=O)-$.

15 Cuando R^1 es un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, normalmente es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo, tetrahidrotiopiranilo o tetrahidrofuranilo o un grupo espiro unido a N que tiene la estructura mostrada anteriormente. Está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, por un grupo R^{10} como se define a continuación.

20 Cuando R^4 es un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros se selecciona normalmente entre pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo y pirrolopirimidinilo. Más normalmente, se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, pirrolopiridinilo e indolilo.

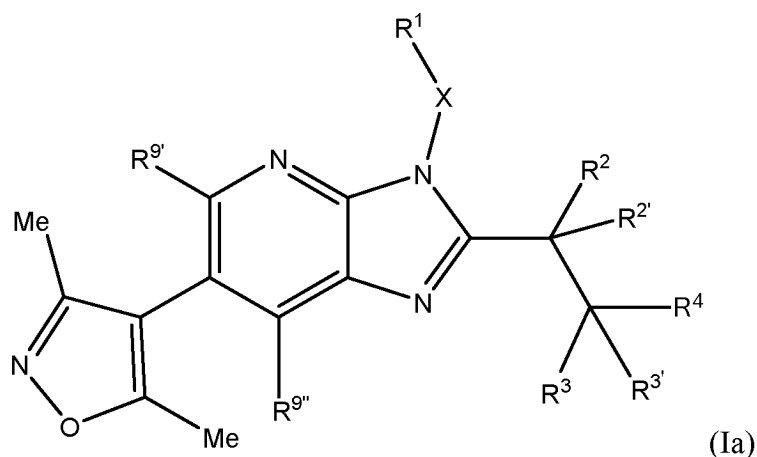
25 R^4 está sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, puede estar mono, di o trisustituido, por ejemplo, por un grupo R^{11} como se define a continuación.

$R^{9'}$ y $R^{9''}$ son cada uno H o F. Normalmente, $R^{9'}$ es H y $R^{9''}$ es H o F, más preferentemente H.

30 R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-6} sin sustituir, cicloalquilo C_{3-6} , halo, OH, alcoxi C_{1-6} , $-C(O)R''$, $-C(O)_2R''$, $-C(O)NR''_2$, oxo ($=O$), dioxo, $-CH_2OR''$, $-S(O)_mR''$, $-NR''C(O)R''$, $-S(O)_mNR''_2$ y CF_3 , en donde m es 1 o 2 y cada R'' se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sin sustituir. Normalmente, R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-6} sin sustituir, halo, OH, alcoxi C_{1-6} , $-C(O)R''$, $-C(O)NR''_2$, oxo ($=O$) y dioxo.

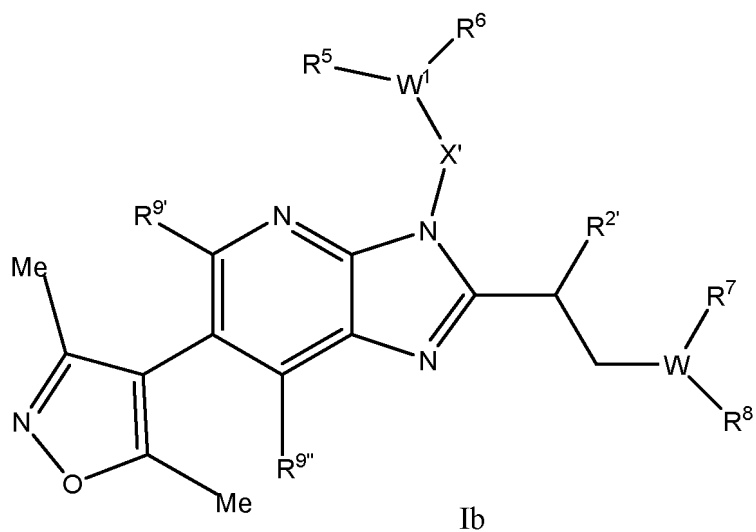
35 R^{11} se selecciona entre alquilo C_{1-6} sin sustituir, halo, -OH, alcoxi C_{1-6} , -CN, -OCHF₂, -OCF₃, $-C(O)R''$, $-C(O)_2R''$, $-C(O)NR''_2$, $-CH_2OR''$, $-S(O)_mR''$ y $-S(O)_mNR''_2$ en donde m y R'' son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, la isoxazolil imidazopiridina de la invención tiene la siguiente fórmula (Ia):



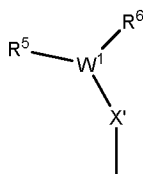
40 en donde cada uno de $R^{9'}$, $R^{9''}$, X, R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$ y R^4 es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

En otra realización preferida de la invención, la isoxazolil imidazopiridina tiene la siguiente fórmula (Ib):



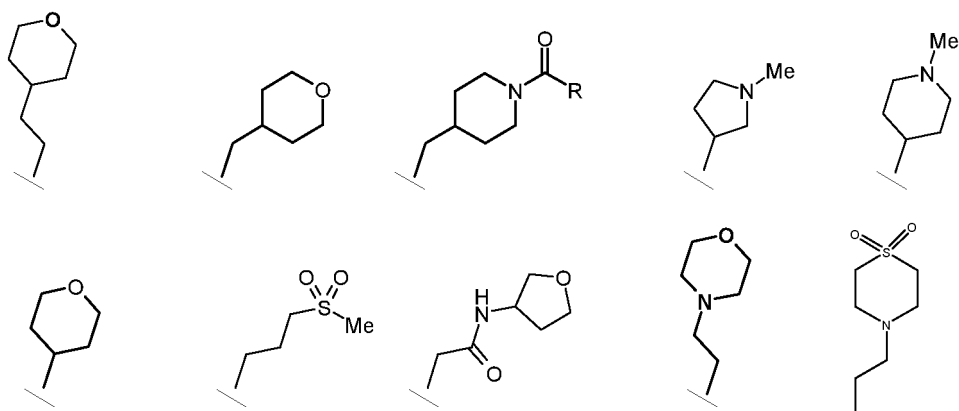
en donde:

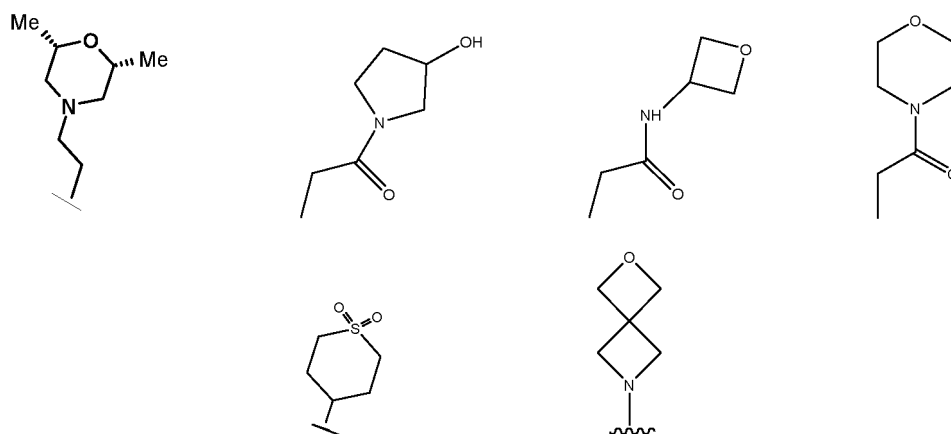
- 5 $R^{9'}$ y $R^{9''}$ son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);
W es N o C;
 W^1 es N o CH;
 X' es alquileo C_{1-3} o $-(CH_2)-C(=O)-NH-$;
 $R^{2'}$ es H, Me o Et;
- 10 R^5 es H y R^6 es $-S(=O)_2Me$, o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de W^1 al que están unidos, un grupo heterocíclico seleccionado entre pirrolidinilo, tiopiranilo, piranilo y piperidinilo, grupo que está sin sustituir o sustituido; y R^7 y R^8 forman, junto con el átomo de C o N al que están unidos, un grupo seleccionado entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo y quinoxalinilo, grupo que está sin sustituir o sustituido.
- 15 En un aspecto de la invención, el resto representado en las fórmulas (I) y (Ia) como $-X-R^1$ y en la fórmula (Ib) como



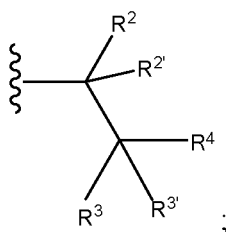
se selecciona entre las siguientes estructuras:

20



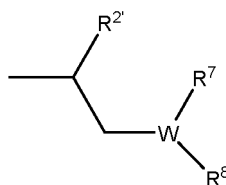


5 En otro aspecto de la invención, el resto representado en la fórmula (I) y (Ia) como



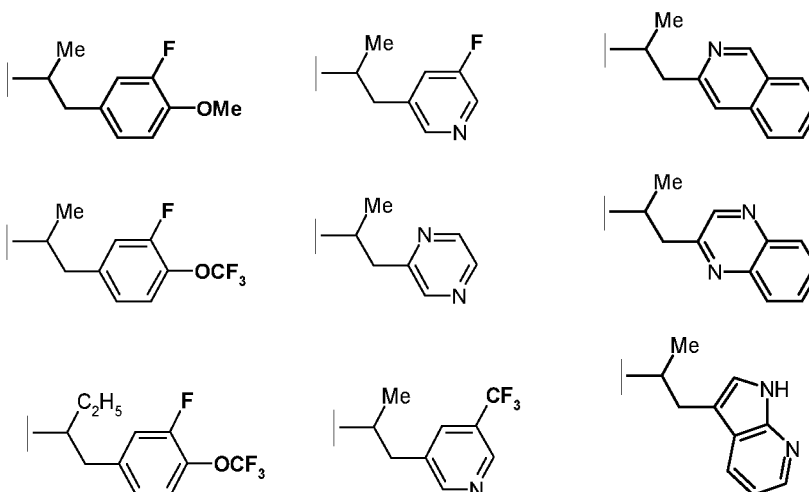
y en la fórmula (Ib) como

10

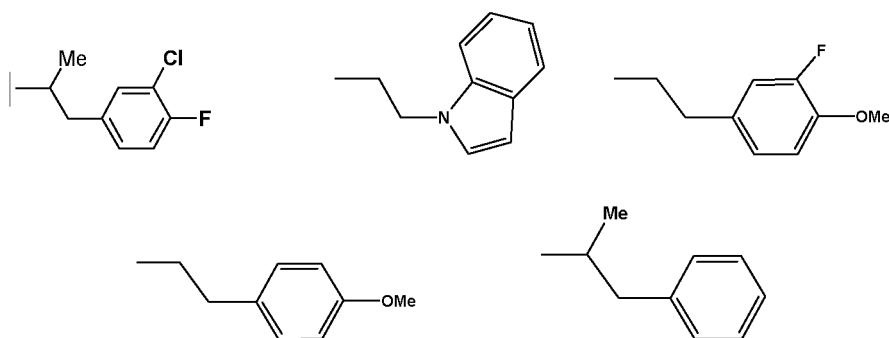


se representa por una de las siguientes estructuras:

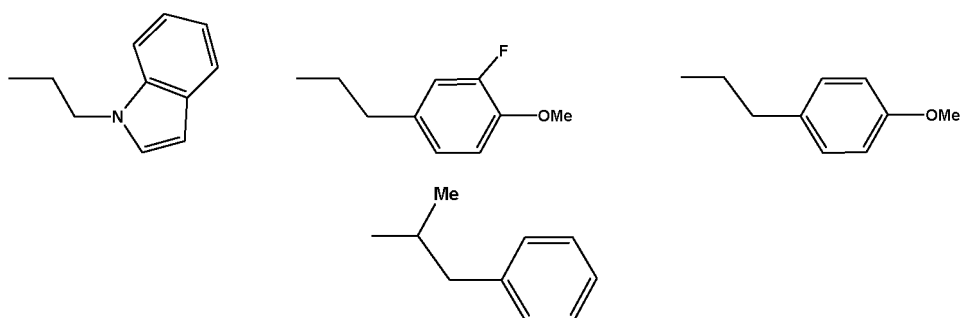
15



20



Más normalmente se representa por una de las siguientes estructuras:



5

10 En la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, cada uno de R^0 y R es independientemente H o alquilo C_{1-6} . Por lo tanto, por ejemplo, R^0 es H y R es alquilo C_{1-6} ; R es H y R^0 es alquilo C_{1-6} ; cada uno de R^0 y R es H; o cada uno de R^0 y R es alquilo C_{1-6} . En cada una de estas variantes, alquilo C_{1-6} normalmente es metilo o etilo, preferentemente metilo.

15 En las fórmulas (I) y (Ia), como se ha definido anteriormente, cada uno de R^2 y $R^{2'}$ es independientemente H o alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R^2 es H y $R^{2'}$ es alquilo C_{1-6} ; $R^{2'}$ es H y R^2 es alquilo C_{1-6} ; R^2 y $R^{2'}$ son ambos H; o R^2 y $R^{2'}$ son ambos alquilo C_{1-6} . En cada una de estas variantes, alquilo C_{1-6} normalmente es metilo o etilo, preferentemente metilo. Como alternativa, R^2 y $R^{2'}$ forman, junto con el átomo de C a los que están unidos, un grupo cicloalquilo C_{3-6} , tal como ciclopropilo.

20 En una variante de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), como se ha definido anteriormente, cada uno de R^9 y $R^{9''}$ es H. En otra variante, uno de R^9 y $R^{9''}$ es F y el otro es H. En una tercera variante, cada uno de R^9 y $R^{9''}$ es F.

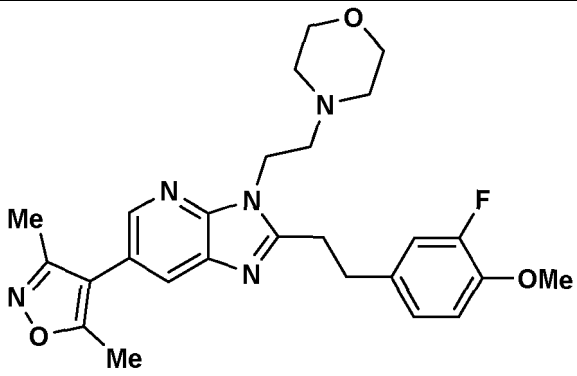
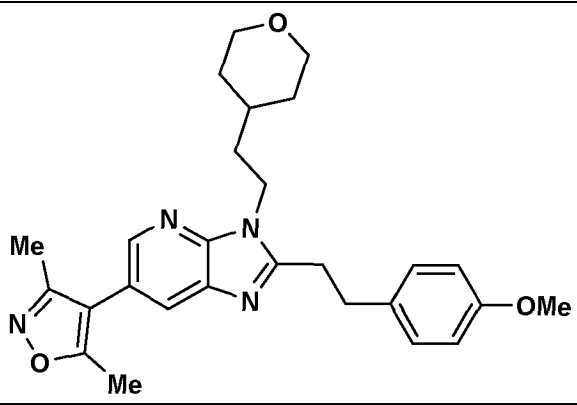
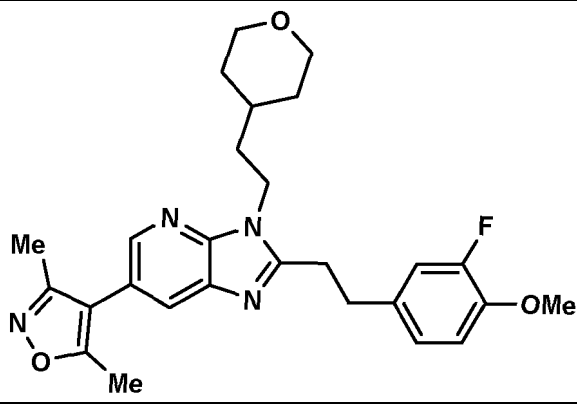
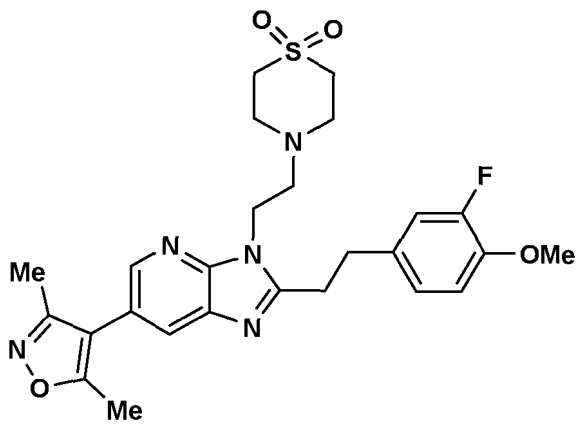
25 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Las fórmulas estructurales anteriores abarcan todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas racémicas. Se pueden obtener diastereómeros y enantiómeros mediante estrategias sintéticas estereoselectivas, por ejemplo, mediante síntesis enantiomérica.

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen los enumerados en la siguiente tabla:

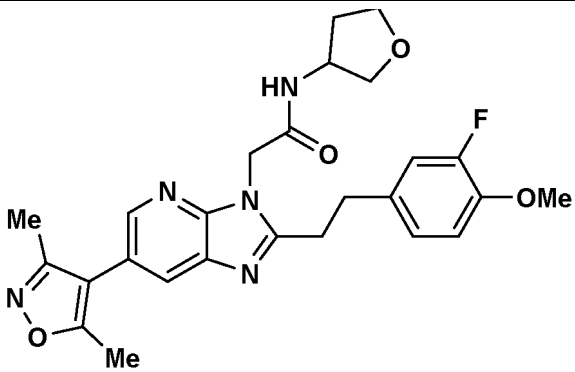
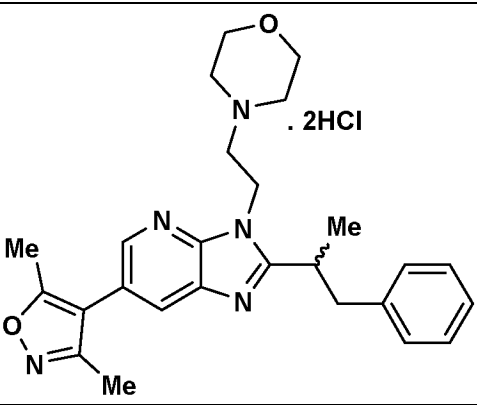
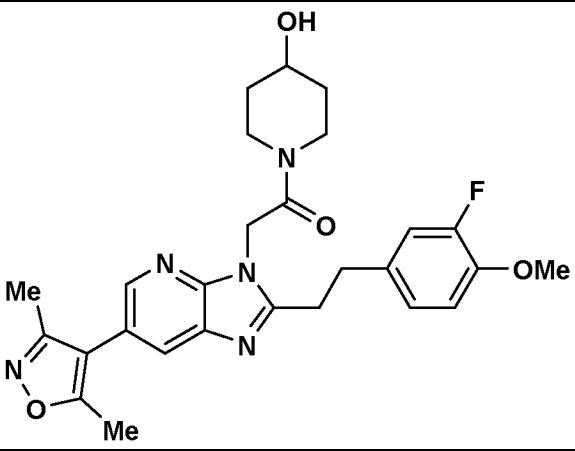
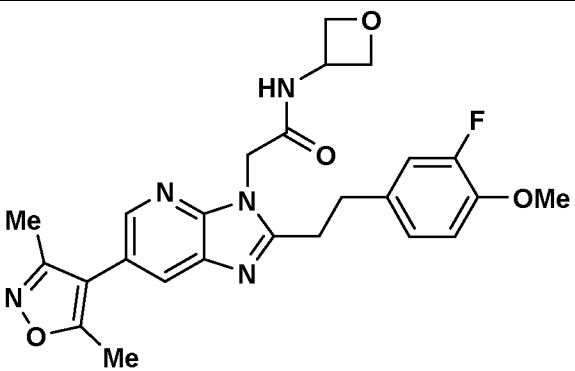
30

1		<i>bis-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-3-il)etil)morfolina</i>
---	--	--

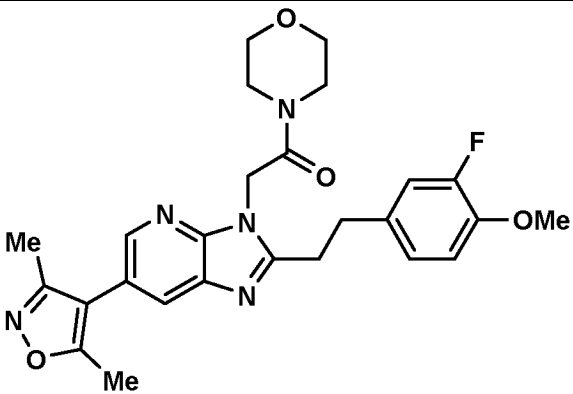
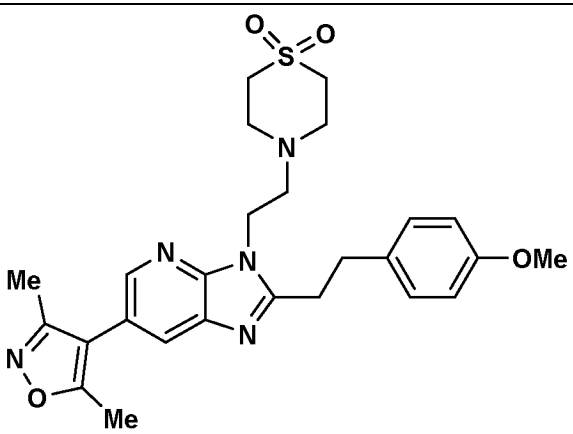
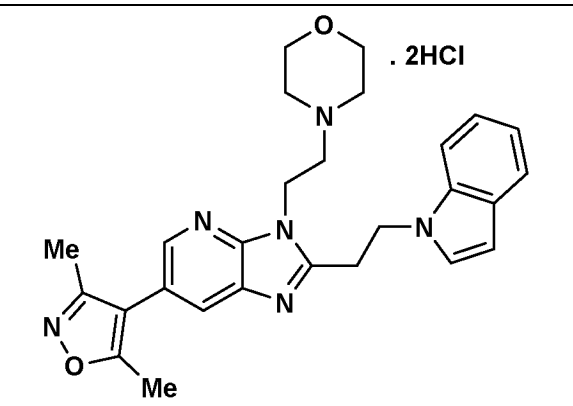
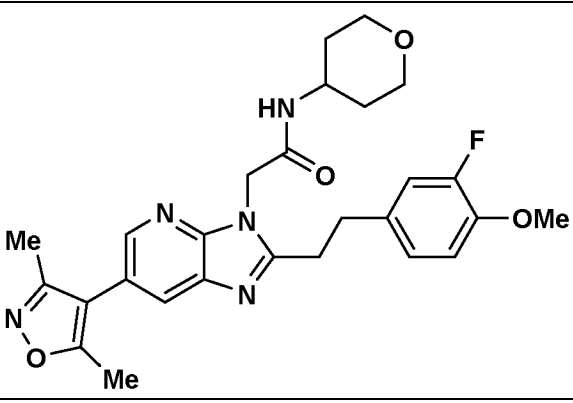
(continuación)

2		4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)etil)morfolina
3		4-(2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol
4		4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol
5		1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)etil)tiomorfolina

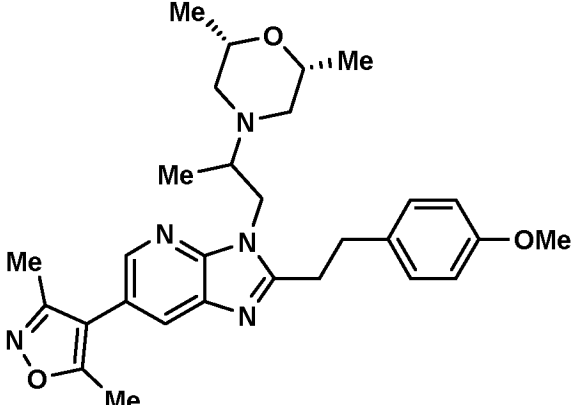
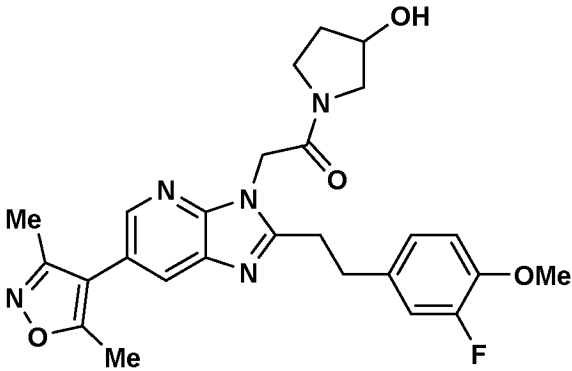
(continuación)

6		2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)- <i>N</i> -(tetrahidrofurano-3-il)acetamida
7		<i>bis</i> -clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-fenilpropan-2-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)etil)morfolina
8		2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona
9		2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)- <i>N</i> -(oxetan-3-il)acetamida

(continuación)

10		2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)-1-morfolinoetan-1-ona
11		1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)etil)tiomorfolina
12		<i>bis</i> -clorhidrato de 4-(2-(2-(2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)etil)morfolina
13		2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamida

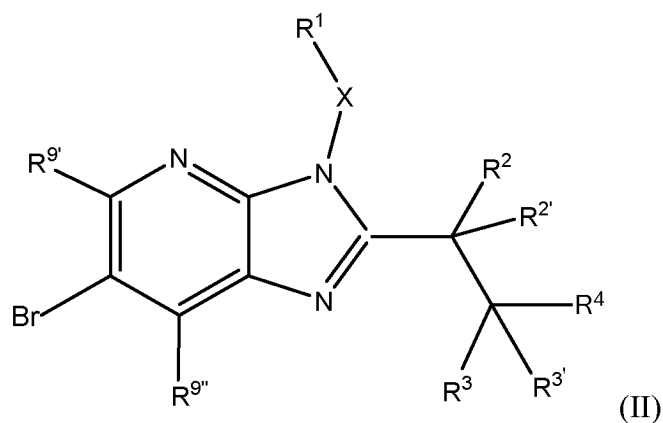
(continuación)

14		(2S,6R)-4-(1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)propan-2-il)-2,6-dimetilmorfolina
15		2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

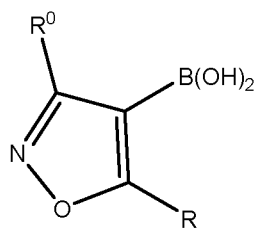
Un compuesto de la invención puede prepararse mediante un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (II):

5



en donde cada uno de R¹, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴, R^{9'} y R^{9''} es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), con un ácido borónico de fórmula (III):

10

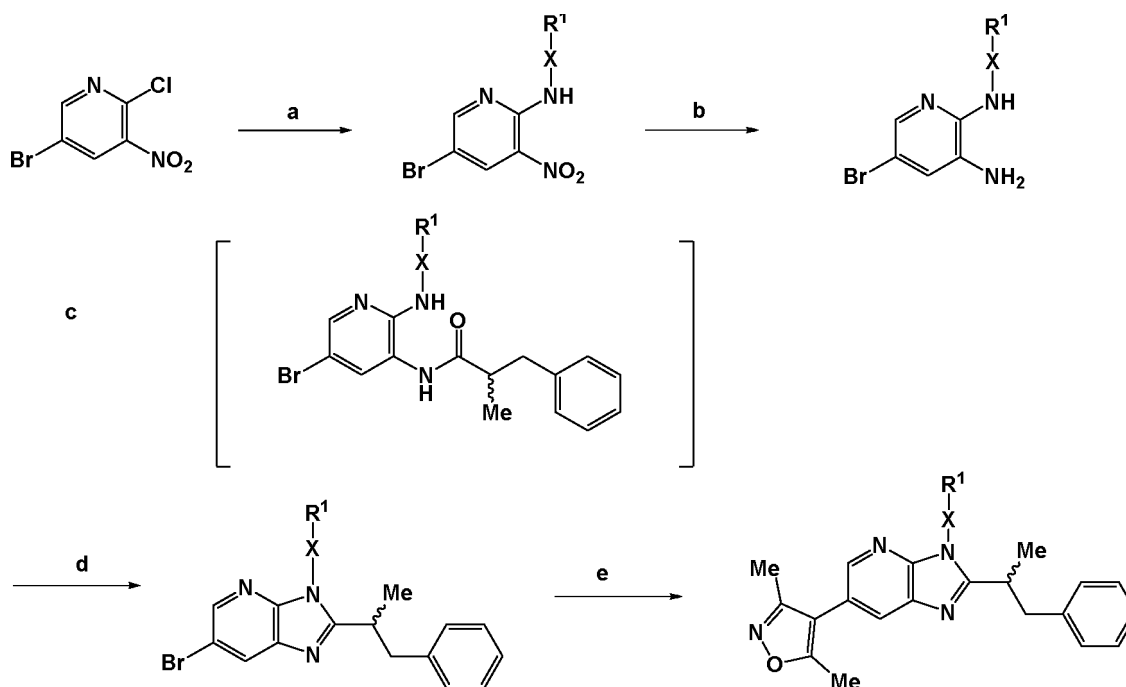


(III)

en la que cada uno de R^0 y R es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en etanol acuoso. El etanol acuoso es normalmente EtOH al 30 - 70 %/agua.

5

El esquema mostrado a continuación ilustra una estrategia sintética específica mediante la cual se pueden producir los compuestos de la invención.



10

- a. R_1-NH_2 , TEA, THF, ta o $R_1-NH_2 \cdot HCl$, TEA, DMF, 70-90 °C - 60-90 %
- b. $Na_2S_2O_4$, THF/ H_2O , NH_4OH o Fe, AcOH o Fe, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 80 °C - 30-80 %
- c. HATU, ácido hidrocinámico, TEA, DCM o DMF - 50-90 % (ya sea purificado o usado en bruto)
- d. AcOH, 60-100 °C o HCl/1,4-dioxano - 20-90 %
- e. Ácido dimetilisoxazolborónico, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, EtOH/agua- 30-70 %

15

Una clave para las abreviaturas usadas en los esquemas anteriores se proporciona en la sección Ejemplos a continuación.

20

Una isoxazolidine imidazopyridine de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, y las sales pueden convertirse en el compuesto libre, por métodos convencionales. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cítrico y ácido tartárico. En el caso de compuestos que portan un sustituyente carboxi libre, las sales incluyen tanto las sales de adición de ácidos mencionadas anteriormente como las sales de sodio, potasio, calcio y amonio. Los últimos se preparan tratando el bencimidazolidine isoxazol libre de fórmula (I), o una sal de adición de ácidos del mismo, con la correspondiente base metálica o amoníaco.

25

30

En lo sucesivo, se denomina como un compuesto de la invención una isoxazolidine imidazopyridine de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Se ha observado en ensayos biológicos que los compuestos de la invención se unen a la histona acetiltransferasa (HAT), p300, como se describe en el ejemplo 16 más adelante.

p300 es un coactivador transcripcional implicado en la regulación de múltiples procesos biológicos; la proliferación, la apoptosis, la regulación del ciclo celular y la respuesta al daño en el ADN. p300 funciona principalmente como un cofactor de transcripción para una serie de oncoproteínas que incluyen Jun, Fos y E2F. Además, actúa como histona acetiltransferasa y también puede acetilar múltiples proteínas distintas de histonas, tales como p53, p73 y Rb. Se ha comunicado que p300 actúa como supresor tumoral o como una oncoproteína dependiente de la naturaleza del cáncer. Múltiples estudios han demostrado que la expresión de p300 se correlaciona con la progresión de la enfermedad y una supervivencia reducida.

p300 se regula positivamente en la progresión del cáncer de próstata humano y se ha demostrado que es un coactivador de AR (Debes, J.D., et al., (2003) 'p300 in prostate cancer proliferation and progression,' Cancer Res., Vol. 63, págs. 7638-7640; y Linja, M. J. et al., (2004) 'Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer,' Clin. Cancer Res., Vol. 10, págs. 1032-1040).

DUNCAN A. HAY ET AL (JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 136, n.º 26, 2 de julio de 2014, páginas 9308-9319) describen derivados de bencimidazol con la misma actividad que los presentes compuestos, es decir, que son ligandos para los bromodominios CBP/p300 y por lo tanto, potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer.

Recientemente, se ha demostrado que p300 regula directamente la degradación de proteína AR (Zhong et al., 2014). Se ha demostrado que la acetilación de AR mediada por p300 inhibe la ubiquitinación de AR y la posterior degradación por el proteasoma de AR (Zhong et al., 2014, anteriormente citado). Por lo tanto, la inhibición directa de la actividad de p300 podría promover la degradación de AR.

Dada la alta heterogeneidad molecular del cáncer de próstata, resulta crítica la identificación de biomarcadores adecuados para el posicionamiento y la evaluación eficaces de las terapias con moléculas pequeñas dirigidas. Se ha propuesto el uso de marcadores para el desarrollo del fenotipo CRPC mediante la resurgencia de la AR para estratificar a pacientes para la evaluación de moduladores de p300. Estos incluyen PSA y los recuentos de células tumorales en circulación (CTC). En términos de biomarcadores para posibilitar la monitorización de la modulación de la actividad de p300, las lecturas directas incluyen: determinación de los niveles de AR y variantes de corte y empalme de AR; modulación de la actividad de AR evaluando los niveles de genes que responden a la AR, incluyendo PSA, TMPRSS2 y KLK2. Otros marcadores subrogados para la actividad funcional de AR incluyen p21, c-Myc y p53. Dado que hay múltiples agentes terapéuticos que modulan la actividad de AR para su uso en el CRPC, se encuentran ampliamente disponibles biomarcadores para evaluar los efectos del uso de p300 como diana y la consiguiente modulación de AR y se usan en situaciones clínicas.

Se ha demostrado que varios tipos de cáncer expresan AR. Además del cáncer de próstata, estos incluyen cáncer de mama y de vejiga. Podría esperarse que la modulación de la actividad de p300 tenga utilidad terapéutica en el tratamiento de dichos cánceres y otras indicaciones en las que se expresa AR. Además, es posible que p300 regule los niveles de otros receptores de hormonas nucleares, expandiendo de este modo adicionalmente la utilidad clínica de los agentes dirigidos a p300.

Un compuesto de la invención tiene actividad como modulador de la actividad de p300 y/o CBP. Por lo tanto, puede usarse para tratar el cáncer u otra afección clínica en la que se expresa AR. Los cánceres que pueden tratarse son aquellos que expresan AR o que están asociados de otro modo con AR. Estos cánceres incluyen cáncer de próstata, cáncer de mama y cáncer de vejiga. El cáncer de próstata puede ser, por ejemplo, cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Por lo tanto, puede tratarse a un paciente humano o animal que padece cáncer mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la invención. Por lo tanto, puede mejorarse o aliviarse la afección del paciente.

Por lo tanto, puede administrarse un compuesto de la invención a un paciente humano o animal junto con radioterapia u otro agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer. La presente divulgación proporciona, por lo tanto, una terapia combinada en donde se administra de manera concurrente o secuencial un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención con radioterapia; o se administra de manera concurrente o secuencial o en forma de una preparación combinada con otro agente o agentes quimioterapéuticos, para el tratamiento del cáncer.

El o cada uno de los agentes quimioterapéuticos serán un agente usado convencionalmente para el tipo de cáncer que se esté tratando. Las clases de agentes quimioterapéuticos con los que se combinará típicamente un compuesto de la invención para el tratamiento del cáncer de próstata incluyen antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, Enzalutamida, un inhibidor de CYP17A1 (17 α -hidroxilasa/C17,20 liasa), por ejemplo, Abiraterona. Otros agentes quimioterapéuticos con los que podría administrarse un compuesto de la invención en terapia combinada incluyen Docetaxel.

El término "combinación", como se usa en el presente documento, se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retardo en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.

La presente invención proporciona además un producto que comprende

- (a) un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente; y
- (b) un agente quimioterapéutico;

para la administración separada, simultánea o secuencial en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer, por ejemplo, los tipos de cáncer específicos mencionados anteriormente. El agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, un antagonista del receptor de andrógenos o un inhibidor de CYP17A1. Más específicamente, puede ser Enzalutamida o Abiraterona.

Puede administrarse un compuesto de la invención en una variedad de formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas o por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, por vía intravenosa o por vía subcutánea. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse por inyección o infusión.

La dosis depende de una variedad de factores que incluyen la edad, el peso y el estado del paciente y la vía de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de límites amplios y se ajustarán a las necesidades individuales en cada caso particular. Normalmente, sin embargo, la dosis adoptada para cada vía de administración cuando se administra un compuesto de manera individual a humanos adultos es de 0,0001 a 50 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo, de 0,01 a 1 mg/kg. Dicha dosis puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse una dosis diaria en forma de una sola dosis o según una pauta posológica dividida.

Un compuesto de la invención se formula para su uso como una composición farmacéutica o veterinaria que también comprende un transportador o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico o veterinario. Las composiciones se preparan normalmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma adecuada desde el punto de vista farmacéutico o veterinario. El compuesto puede administrarse en cualquier forma convencional, por ejemplo, como se expone a continuación:

A) Por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes.

Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo, sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfato. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Dichas preparaciones pueden prepararse de un modo conocido, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o de recubrimiento con película.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o en forma de cápsulas blandas de gelatina, en donde el principio activo está presente solo o mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado.

Dichas suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, tales como sacarosa o sacarina.

5 La suspensión oleosa puede formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

10 Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente.

15 También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxi-etileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires

25 pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores solo productos, por ejemplo, sorbitol, que no se metabolizan en glucosa o que solo se metabolizan en una cantidad muy pequeña de glucosa.

30 Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. B) Por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea o intravenosa o por vía intramuscular, intraesternal o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por

35 ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol.

Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos

40 sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

C) Mediante inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores.

45 D) Por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a una temperatura normal pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

E) Por vía tópica, en forma de cremas, pomadas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

La invención se describirá adicionalmente en los ejemplos que se exponen a continuación:

50 Ejemplos

Abreviaturas

AcOH	ácido acético glacial
ac.	acuoso
Ac	acetilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
a	ancho
CatCart®	cartucho catalítico
CDI	1,1-carbonil-diimidazol
d	doblete
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
(ES ⁺)	ionización por electropulverización, modo positivo

Et	Etilo
EtOAc	acetato de etilo
FCS	suero fetal bovino
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
h	hora u horas
(M+H) ⁺	ion molecular protonado
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahercios
min	minuto(s)
m/z:	relación masa-carga
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona (<i>N</i> -metil-2-pirrolidona)
RMN	resonancia magnética nuclear (espectroscopía)
Ph	fenilo
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PPh ₃	trifenilfosfina
c	cuadruplete
TA	temperatura ambiente
RP HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
s	singlete
SCX	(resina) de intercambio catiónico con soporte sólido
S _N Ar	sustitución aromática nucleófila
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS-Cl	clorotrisopropilsilano
TMB	3,3',5,5'-tetrametilbenzidina
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
HATU	<i>N</i> -óxido de hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]piridin-1-ilmetileno]- <i>N</i> -metilmetanamino

Procedimientos generales

5 Todos los materiales de partida y los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con la bibliografía citada. A menos que se indique otra cosa, todas las reacciones se agitaron. Las soluciones orgánicas se secaron rutinariamente sobre sulfato de magnesio anhidro. Las hidrogenaciones se realizaron en un reactor de flujo de Thales H-cube en las condiciones establecidas.

10 La cromatografía en columna se realizó en cartuchos de sílice precargados (malla de 230-400, 40-63 µm) usando la cantidad indicada. SCX se adquirió de Supelco y se trató con ácido clorhídrico 1 M antes de su uso. A menos que se indique otra cosa, la mezcla de reacción a purificar se diluyó primero con MeOH y se acidificó con unas pocas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente sobre el SCX y se lavó con MeOH. Después, el material deseado se eluyó lavándose con NH₃ al 1 % en MeOH.

15 Métodos analíticos

Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa:

20 La HPLC analítica se realizó usando una Waters Xselect CSH C18, 2,5 µm, columna de 4,6x30 mm eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 %; una Waters Xbridge BEH C18, 2,5 µm, columna de 4,6x30 mm eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando una matriz de diodos o un detector de longitud de onda variable en un sistema Agilent 1100.

25 La LCMS analítica se realizó usando una Waters Xselect CSH C18, 2,5 µm, columna de 4,6x30 mm eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 % (Método 1); una Waters Xbridge BEH C18, 2,5 µm, columna de 4,6x30 mm eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM (Método 2). Los espectros UV y de masas de los picos eluidos se midieron usando un detector de longitud de onda variable en una LCMS Agilent 1200 con, o un Agilent Infinity 1260 con, espectrómetro de masas de cuadrupolo único
30 6120 con electropulverización de iones positivos y negativos.

La HPLC preparativa se realizó usando una Waters Xselect CSH C18, 5 µm, columna de 19x50 mm usando un

gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 % o un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM; o una Waters Xbridge BEH C18, 5 μ m, columna de 19x50 mm usando un gradiente MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. Las fracciones se recolectaron después de la detección por UV en una única longitud de onda medida por un detector de longitud de onda variable en una HPLC preparativa Gilson 215 o HPLC preparativa Varian PrepStar; por masa y UV a una longitud de onda única medida por un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ, con electropulverización de iones positivos y negativos, y un detector de longitud de onda dual en un Waters FractionLynx LCMS.

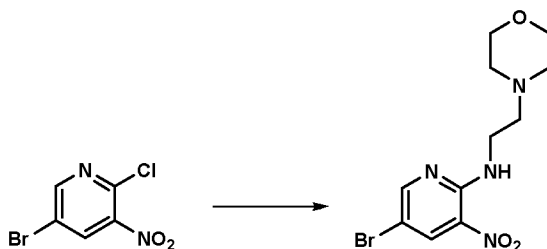
Espectroscopía de RMN ^1H : Los espectros de RMN ^1H se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz. Se usaron como referencias los picos centrales de cloroformo- d , dimetilsulfóxido- d_6 o un patrón interno de tetrametilsilano.

Espectroscopía de RMN ^1H :

Los espectros de RMN ^1H se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz usando un disolvente residual no deuterado como referencia

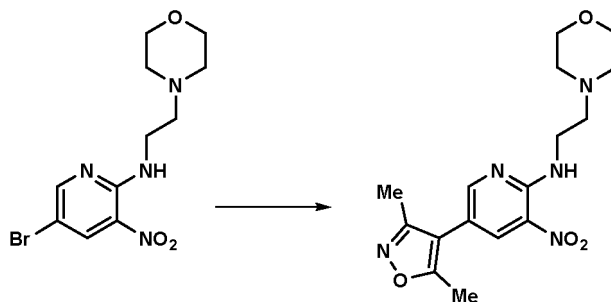
Ejemplo 1: bis-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina

5-bromo-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina



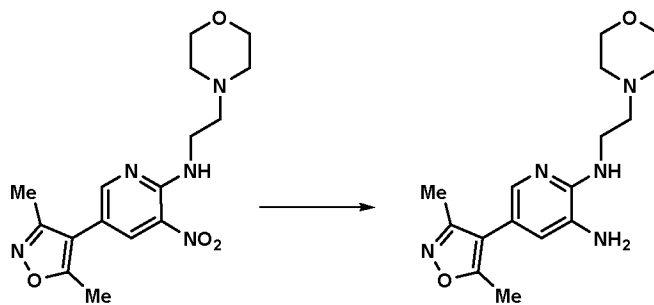
Se añadió 2-morfolinoetanamina (16,58 ml, 126 mmol) en THF (25 ml) a 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 42,1 mmol) en THF (50 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua (400 ml) y el precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó en el horno de vacío para proporcionar 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina (10,85 g, 76 %) en forma de un producto de color amarillo; m/z 331/333 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina



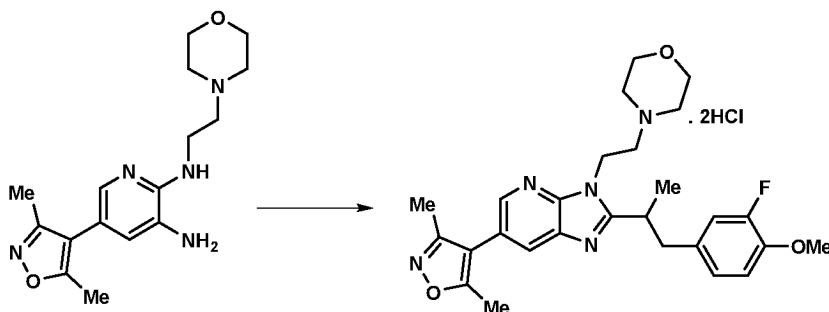
Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,745 g, 1,510 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión en agitación de carbonato sódico (4,80 g, 45,3 mmol), 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina (5 g, 15,10 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (3,83 g, 27,2 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3:1, 100 ml), que previamente se había sonicado y desgasificado con nitrógeno. Después de 10 minutos adicionales en atmósfera de nitrógeno con sonicación, la mezcla espesa se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se extrajo entre salmuera (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó además con salmuera (200 ml) y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía ultrarrápida (120 g, acetato de etilo del 0 al 100 % en isohexano) dio 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina (4,55 g, 84 %) en forma de un sólido oleoso de color naranja brillante; m/z 348 ($M+H$) $^+$ (ES^+).

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N 2 -(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina



Se añadió paladio al 5 % sobre carbono activado tipo pasta 87L (500 mg) a 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina en etanol (100 ml). La mezcla se hidrogenó a una presión de 0,5 MPa (5 bar) durante una noche. La LC-MS aún mostraba un 22 % de material de partida presente así que se hidrogenó durante 4 horas adicionales. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 120 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina (mg, %) en forma de una goma de color verde oscuro; m/z 318 (M+H)⁺ (ES⁺).

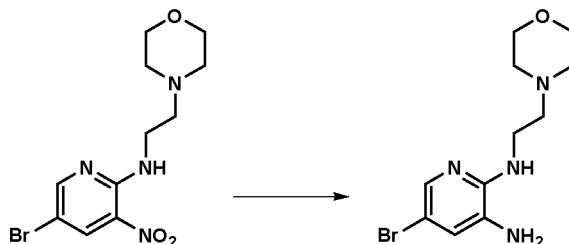
10 bis-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina



Se añadió gota a gota DIPEA (0,220 ml, 1,260 mmol) a una solución en agitación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N²-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina (0,2 g, 0,630 mmol), ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpropanoico (0,134 g, 0,630 mmol) y HATU (0,359 g, 0,945 mmol) en DMF (10 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con NaOH 2 M (30 ml), se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión para dar un intermedio en forma de un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en ácido acético (2 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, acetato de etilo al 0-100 % en isohexano). La base libre se convirtió en la sal clorhidrato con HCl 1 M en acetato de etilo para dar bis-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina 1 (160 mg, 44 %) en forma de un sólido de color crema; Tr 1,53 min; m/z 494 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d₆-DMSO) δ: 11,82 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,09 - 3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 3H), 3,17 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (d, 3H).

30 Ejemplo 2 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina

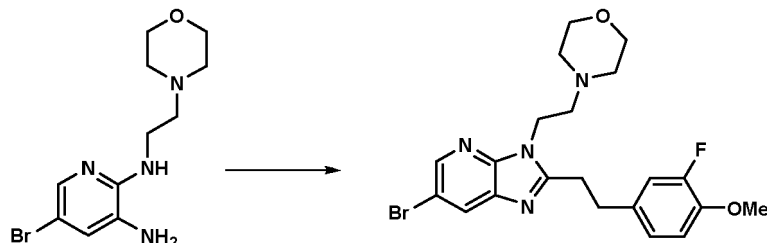
5-bromo-N²-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina



Se añadieron hidróxido de amonio acuoso concentrado (1,5 ml, 38,5 mmol) seguido de ditionita sódica (4,64 g, 22,65 mmol) a 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)-3-nitropiridin-2-amina (0,75 g, 2,265 mmol) en THF/agua (120 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se extrajo en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100

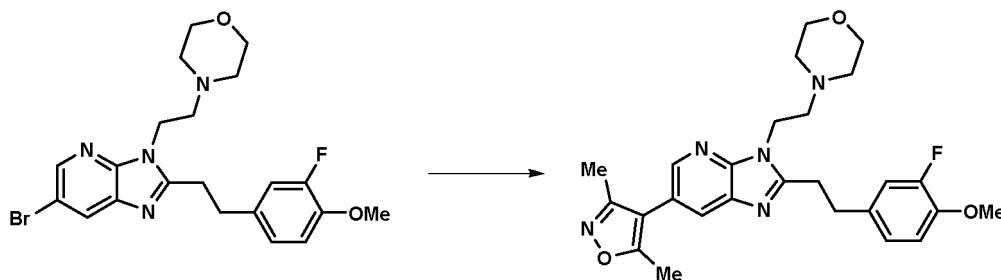
ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar 5-bromo-N2-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina (500 mg, 1,577 mmol, rendimiento del 69,6 %) en forma de un aceite de color rosa; m/z 301/303 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-(2-(6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina



Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano en EtOAc (4,89 ml, 8,30 mmol) a 5-bromo-N2-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina (0,5 g, 1,660 mmol), DIPEA (0,313 ml, 1,793 mmol) y ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (0,355 g, 1,793 mmol) en EtOAc (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4,5 horas y después a 100 °C durante una noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ (25 ml), DCM (25 ml) y las capas se separaron a través de un cartucho Phase Separator. Se añadió ácido acético (20 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 días. La mezcla se evaporó al vacío y se trató con hidróxido sódico 2 N (15 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se recuperó a través de un cartucho Phase Separator y se evaporó al vacío en un aceite de color rojo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 40 g, MeOH al 0-4 % en DCM) para dar 4-(2-(6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina (479 mg, 59 %) en forma de un aceite de color pardo claro: m/z 463/465 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (37,4 mg, 0,032 mmol) en nitrógeno a una suspensión en agitación de sodio (103 mg, 0,971 mmol), 4-(2-(6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina (150 mg, 0,324 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (82 mg, 0,583 mmol) en 3:1 de 1,4-dioxano/agua (5 ml), que previamente se había sonificado y desgasificado con nitrógeno. Después de 10 minutos adicionales en atmósfera de nitrógeno con sonicación, la mezcla espesa se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre DCM (15 ml) y salmuera (15 ml) y la capa orgánica se recuperó a través de un Phase Separator y se evaporó al vacío. La cromatografía ultrarrápida (12 g, MeOH al 0-3 % en DCM) dio 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina 2 (122 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo claro; Tr 1,88 min (Método 1); m/z 480 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: : 8,28 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (t, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,45 (t, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 3 4-(2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

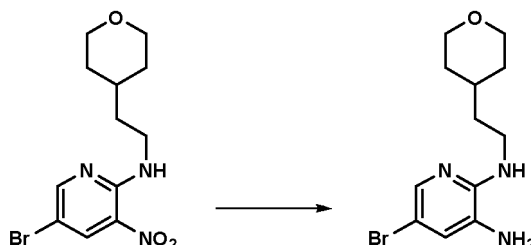
5-bromo-3-nitro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2-amina



Se disolvió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (5,73 g, 24,15 mmol) en THF seco (50 ml, 610 mmol) y TEA (10,10 ml,

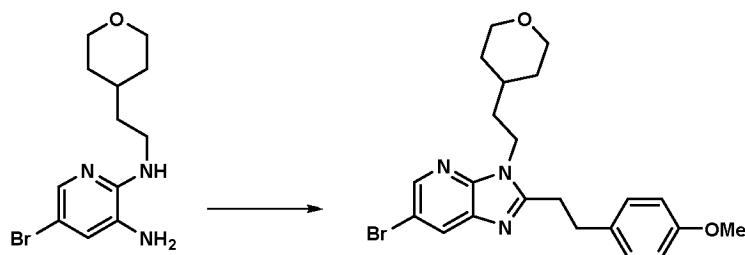
72,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió clorhidrato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (5 g, 30,2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (100 ml) y el precipitado resultante de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo (25 ml) y se secó al vacío para dar (7,49 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante; m/z 330/332 (M+H)⁺ (ES⁺).

5-bromo-N²-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2,3-diamina



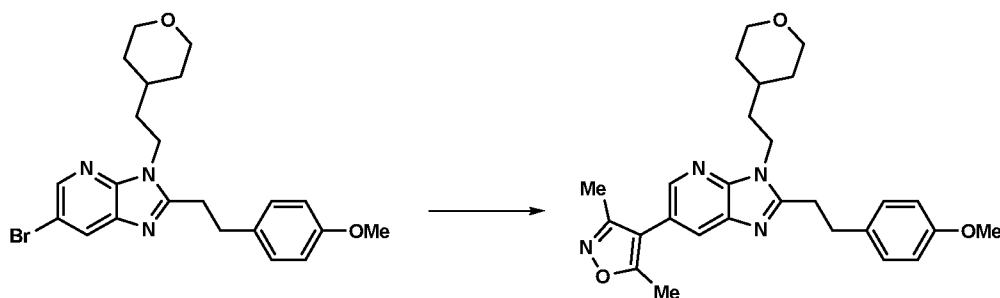
Se disolvió 5-bromo-3-nitro-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2-amina (3,5 g, 10,60 mmol) en EtOH (150 ml, 2569 mmol), se añadió Pt-199 (tipo 29) (350 mg, 10,60 mmol) y la mezcla de reacción se colocó en un recipiente de hidrogenación. La mezcla de reacción se puso en H₂ (0,2 MPa (2 bar)) durante una noche, con el recipiente recargado dos veces a 0,2 MPa (2 bares). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se enjuagó con EtOH, los filtrados se concentraron al vacío para dar (3,19 g, 95 %) en forma de un sólido de color gris; m/z 300/302 (M+H)⁺ (ES⁺).

6-bromo-2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Se disolvieron 5-bromo-N²-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2,3-diamina (2 g, 6,33 mmol), ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico (1,369 g, 7,60 mmol) y HATU (2,89 g, 7,60 mmol) en DMF seca (40 ml, 517 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIPEA (2,211 ml, 12,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (250 ml), se lavó con agua (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el intermedio de amida, que se disolvió en AcOH glacial (45 ml, 786 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche, después a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite espeso de color pardo, que se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna Grace de 80 g, MeCN al 0-10 % en EtOAc, cargado seco) para dar 6-bromo-2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (2,05 g, 38 %) en forma de un aceite de color rojo; m/z 444/446 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-(2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3,5-dimetil-isoxazol



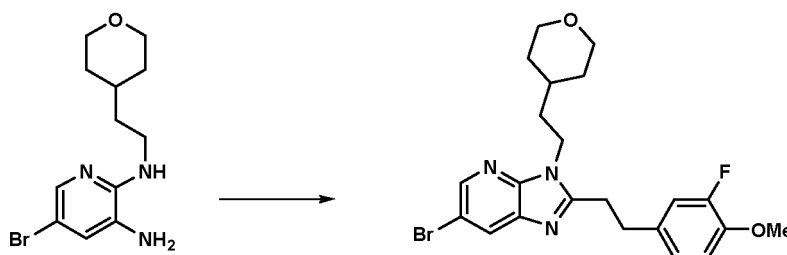
Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (65,0 mg, 0,056 mmol) a una suspensión de carbonato sódico (179 mg, 1,688 mmol), 6-bromo-2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (250 mg,

0,563 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (119 mg, 0,844 mmol) en 3:1 de 1,4-dioxano/agua (4 ml), que previamente se había sonicado y desgasificado con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se recogió y se adsorbió sobre sílice.

El material en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar 4-(2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol **3** (27 mg, 10 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino; Tr 2,06 min; m/z 461 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,28 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (d, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,20 (dd, 1H), 1,18 (dd, 1H).

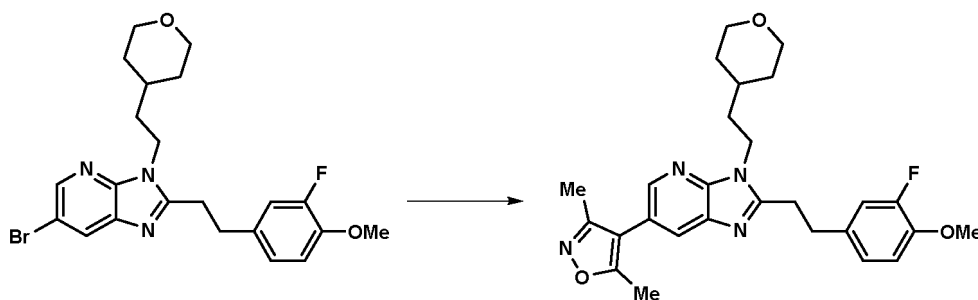
Ejemplo 4 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Se disolvieron 5-bromo-*N*²-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2,3-diamina (0,6 g, 1,899 mmol), ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (0,452 g, 2,279 mmol) y HATU (0,866 g, 2,279 mmol) en DMF seca (12 ml, 155 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIPEA (0,663 ml, 3,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (125 ml), se lavó con agua (25 ml), NaHCO₃ saturado (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el intermedio de amida, que se disolvió en AcOH glacial (25 ml, 437 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche, después a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, 990 mg. La LCMS mostró que esto era ~95 % del producto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeCN al 0-5 % en EtOAc, cargado seco) para dar 6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (562 mg, 57 %) en forma de un aceite de color rosa; m/z 462/464 (M+H)⁺ (ES⁺).

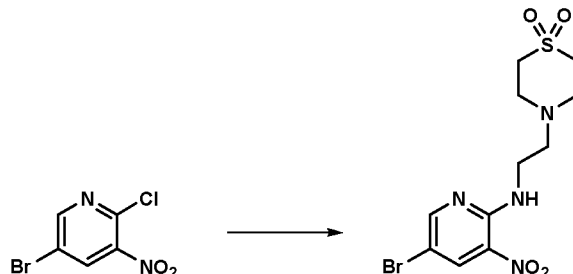
4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (62,5 mg, 0,054 mmol) en una suspensión de carbonato sódico (172 mg, 1,622 mmol), 6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (250 mg, 0,541 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (114 mg, 0,811 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3:1, 4 ml), que previamente se había sonicado y desgasificado con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se recogió y se adsorbió sobre sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) seguido de cromatografía SCX para proporcionar 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol **4** (34 mg, 13 %) en forma de un sólido gomoso de color blanquecino; Tr 2,11 min (Método 1); m/z 479 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,28 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 4H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,62 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,21 (dd, 1H), 1,17 (dd, 1H).

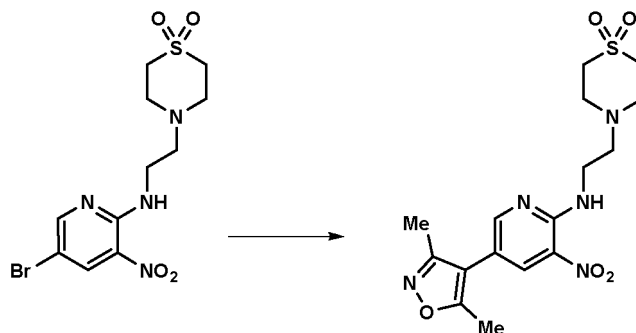
Ejemplo 5 1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)tiomorfolina

1,1-dióxido de 4-(2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina



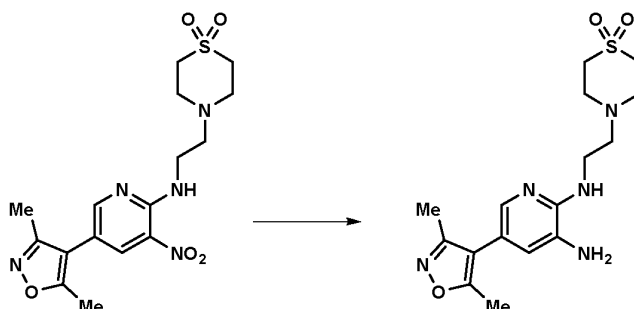
Se añadió gota a gota 1,1-dióxido de 4-(2-aminoetil)tiomorfolina (1,051 g, 5,90 mmol) en THF (25 ml) a 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1,4 g, 5,90 mmol) y TEA (1,644 ml, 11,79 mmol) en THF (50 ml) en un baño de hielo-agua y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua (400 ml) y el precipitado de color amarillo se retiró por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó en el horno de vacío para proporcionar producto en forma de un sólido de color amarillo. La extracción con ácido/base retiró el material de partida para dar 1,1-dióxido de 4-(2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (1,01 g, 45 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo; m/z 379/381 (M+H)⁺ (ES⁺).

1,1-dióxido de 4-(2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina



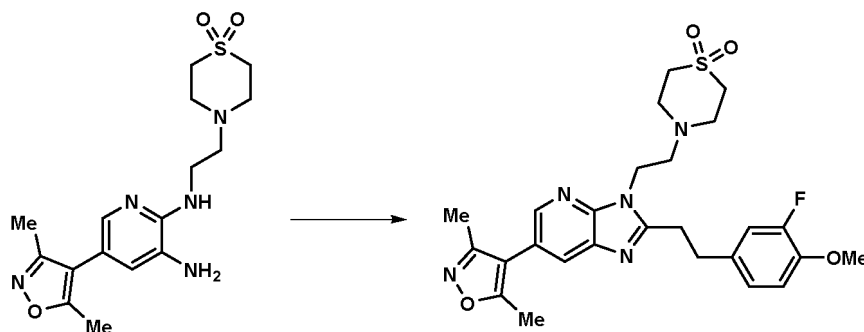
Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,308 g, 0,266 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión en agitación de carbonato sódico (0,847 g, 7,99 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (1,01 g, 2,66 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (0,676 g, 4,79 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3:1,40 ml), que previamente se había sonificado y desgasificado con nitrógeno. Después de 10 minutos adicionales en atmósfera de nitrógeno con sonicación, la mezcla espesa se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se acidificó con HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se volvió a basificar con NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó además con salmuera (200 ml) y se secó (MgSO₄) para dar 1,1-dióxido de 4-(2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (1,03 g, 88 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo; m/z 396 (M+H)⁺ (ES⁺).

1,1-dióxido de 4-(2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina



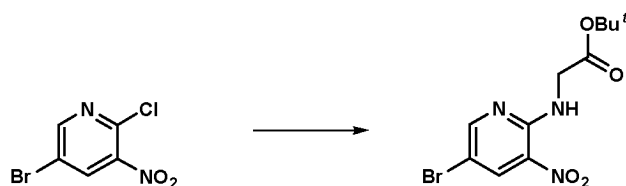
Se añadió paladio al 5 % sobre carbono activado tipo pasta 87L (100 mg) a 1,1-dióxido de 4-(2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (1,03 g, 2,60 mmol) en etanol (50 ml). El recipiente se cargó con H₂ a una presión de 0,5 MPa (5 bares) durante una noche y después la mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para dar 1,1-dióxido de 4-(2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (0,44 g, 42 %) en forma de una goma de color pardo; m/z 366 (M+H)⁺ (ES⁺).

1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)tiomorfolina



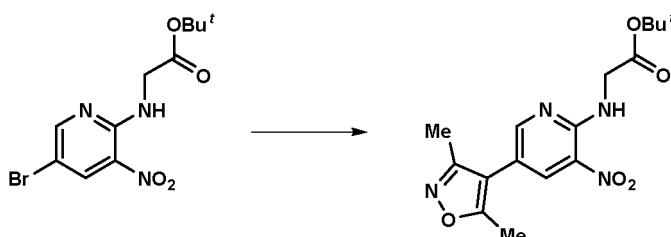
Se añadió gota a gota DIPEA (0,201 ml, 1,149 mmol) a una solución en agitación de 1,1-dióxido de 4-(2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (0,21 g, 0,575 mmol), ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (0,114 g, 0,575 mmol) y HATU (0,328 g, 0,862 mmol) en DMF (10 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con NaOH 2 M (30 ml), se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml) (x 2). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión para dar el intermedio de amida, que se disolvió en ácido acético (2 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-100 % en isohexanos) dio 1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)tiomorfolina (114 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,89 min (Método 1); m/z 528 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d₆-DMSO) δ: 8,27 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 8H), 2,86 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 6 terc-butil 2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)acetato de 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(tetrahydrofurano-3-il)acetamida



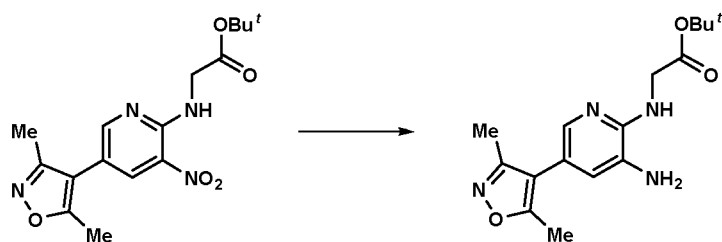
A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 42,1 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetato de *terc*-butilo (21,18 g, 126 mmol) en THF (50 ml) enfriada en un baño de agua se le añadió gota a gota TEA (29,4 ml, 211 mmol) en THF (15 ml). La mezcla resultante de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se añadió hielo-agua (250 ml). El precipitado de color amarillo se extrajo en EtOAc (300 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar 2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo (11,85 g, 83 %) en forma de un aceite de color pardo; m/z 290/292 (M+H)⁺ (ES⁺).

2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)amino)acetato *terc*-butilo



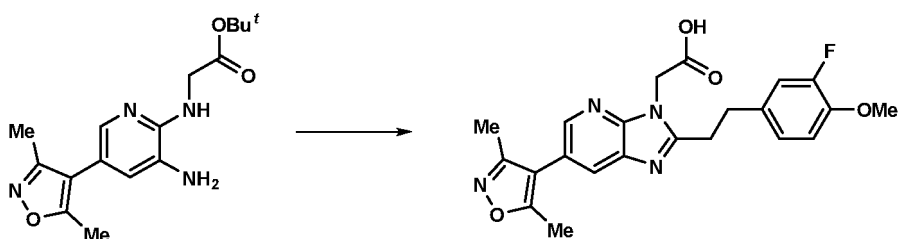
Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,73 g, 2,363 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión en agitación de carbonato sódico (7,51 g, 70,9 mmol), 2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo (7,85 g, 23,63 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (6,00 g, 42,5 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3:1, 100 ml), que previamente se había sonificado y desgasificado con nitrógeno. Después de 10 minutos adicionales en atmósfera de nitrógeno con sonicación, la mezcla espesa se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó además con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 220 g, DCM al 0-100 % en isohexano) para proporcionar 2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo (4,28 g, 47 %) en forma de un sólido de color naranja; m/z 349 (M+H)⁺ (ES⁺).

2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo



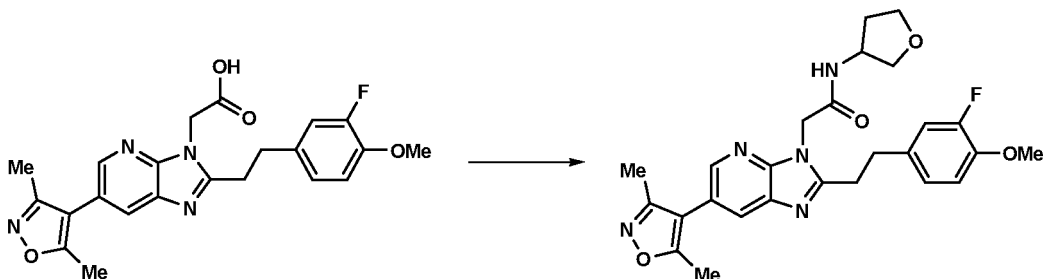
Se añadió paladio al 5 % sobre carbono activado tipo pasta 87L (400 mg) a 2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo (4,14 g, 11,88 mmol) en etanol (50 ml). El recipiente se cargó con H₂ a una presión de 0,1 MPa (1 bar) durante 44 h. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío para dar 2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo (3,32 g, 86 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro; m/z 319 (M+H)⁺ (ES⁺).

Ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)acético



Se añadió gota a gota DIPEA (1,317 ml, 7,54 mmol) a una solución en agitación de 2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)acetato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,77 mmol), ácido 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (0,747 g, 3,77 mmol) y HATU (2,150 g, 5,65 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con NaOH 2 M (30 ml), se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml) (x 2). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión para dar un intermedio en forma de un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en ácido acético (5 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)acético (0,675 g, 21 %) en forma de un sólido de color verde oscuro; m/z 425 (M+H)⁺ (ES⁺).

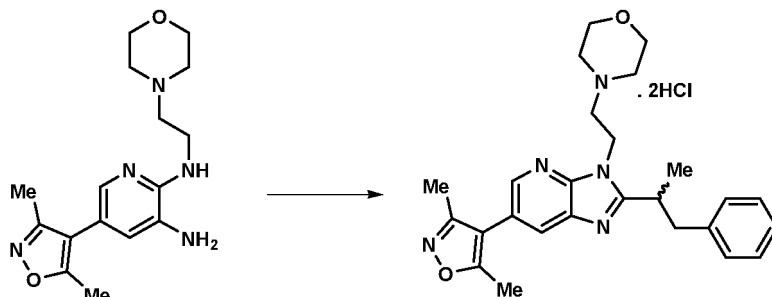
2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(tetrahydrofurano-3-il)acetamida



Se añadió gota a gota DIPEA (0,062 ml, 0,353 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)acético (0,075 g, 0,177 mmol), tetrahydrofurano-3-amina

(0,018 g, 0,212 mmol) y HATU (0,101 g, 0,265 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19x50 mm, MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar la 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida **6** (25 mg, 28 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Ácido, Tr 1,74 min (Método 1); m/z 494 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 8,73 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 1H).

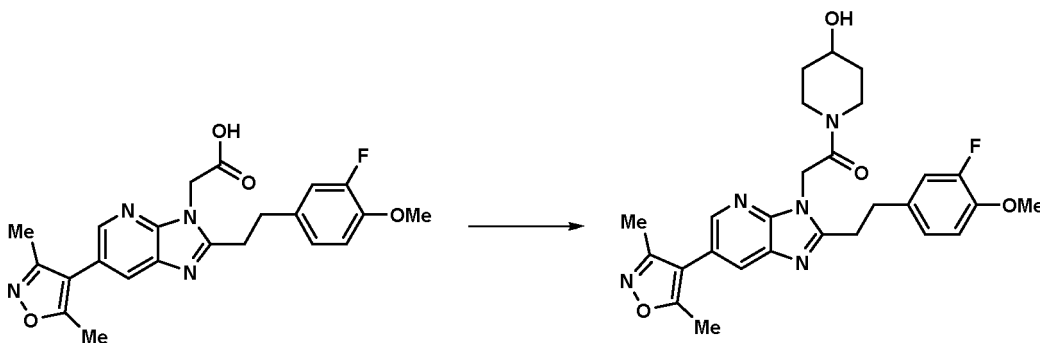
7 bis-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-fenilpropan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina



Una mezcla de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N2-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina (200 mg, 0,630 mmol), ácido 2-metil-3-fenilpropanoico (103 mg, 0,630 mmol), T3P (50 % en peso en EtOAc) (938 µl, 3,15 mmol), DIPEA (121 µl, 0,693 mmol) en EtOAc (3151 µl, 0,630 mmol) se añadió a 70 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (15 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El aceite se disolvió de nuevo en ácido acético glacial (3 ml) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a TA y el volátil se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM) seguido de acetato de etilo al 0-100 % en isohexano. Se añadió HCl 1 M en acetato de etilo al producto en bruto en acetato de etilo para proporcionar bis-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-fenilpropan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina (0,047 g, 14 %) en forma de un sólido de color crema; Tr 1,32 min (Método 1); m/z 442 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 11,63 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

Ejemplo 8 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona

2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona

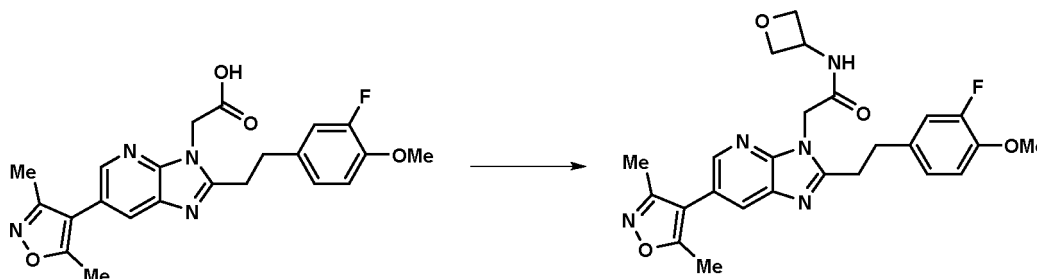


Se añadió gota a gota DIPEA (0,062 ml, 0,353 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)acético (0,075 g, 0,177 mmol), piperidin-4-ol (0,021 g, 0,212 mmol) y HATU (0,101 g, 0,265 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19x50 mm, MeCN al 20-50 % en agua) después por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona (15 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; Tr 1,71 min (Método 1), m/z 508 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 8,25 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 5,29 (d, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,86 (dt, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25

(s, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 9 1-(4-((2-(1-(4-clorofenil)propan-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona

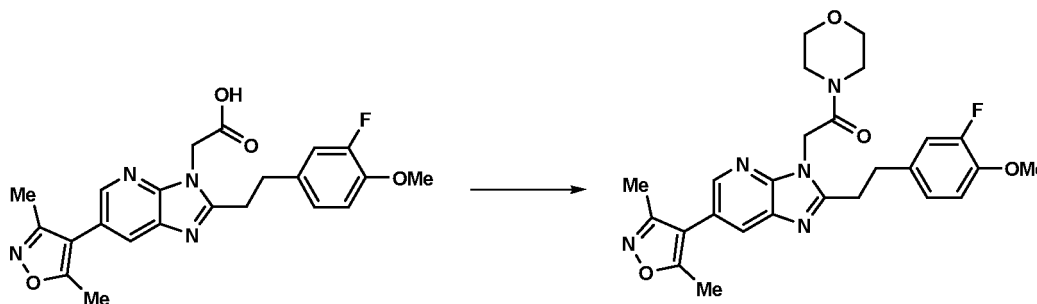
1-(4-((2-(1-(4-clorofenil)propan-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona



Se añadió gota a gota DIPEA (0,107 ml, 0,613 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)ácético (0,130 g, 0,306 mmol), oxetan-3-amina (0,022 g, 0,306 mmol) y HATU (0,175 g, 0,459 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19x50 mm, MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(oxetan-3-il)acetamida (0,057 g, 37 %) en forma de un sólido de color gris claro; Tr 1,74 min (Método 1); m/z 480 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 9,23 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,73 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,19 - 3,06 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 10 4-(2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol

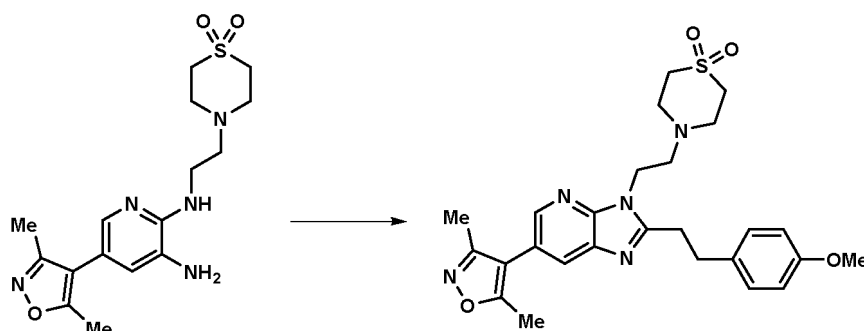
4-(2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol



Se añadió gota a gota DIPEA (0,107 ml, 0,613 mmol) a una solución en agitación de HATU (0,175 g, 0,459 mmol), morfolina (0,027 g, 0,306 mmol) y ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)ácético (0,130 g, 0,306 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19x50 mm, MeCN al 35-65 % en agua) para proporcionar 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-morfolinetanona (53 mg, 4,4 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Ácido, Tr 1,86 min (Método); m/z 494 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 8,24 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 11 1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)tiomorfolina

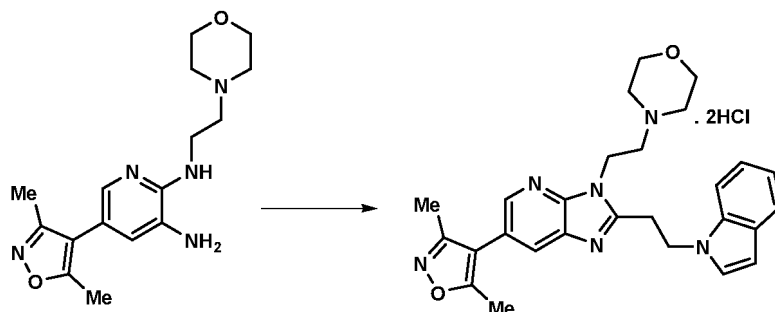
1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)tiomorfolina



Se añadió gota a gota DIPEA (0,201 ml, 1,149 mmol) a una solución en agitación de 1,1-dióxido de 4-(2-((3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)amino)etil)tiomorfolina (0,21 g, 0,575 mmol), ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico (0,104 g, 0,575 mmol) y HATU (0,328 g, 0,862 mmol) en DMF (10 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con NaOH 2 M (30 ml), se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión para dar un intermedio en forma de un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en ácido acético (2 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en DCM), seguido de purificación adicional por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)tiomorfolina (142 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,83 min (Método 1); m/z 510 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d₆-DMSO) δ: 8,27 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,97 (s, 8H), 2,84 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 12 bis-clorhidrato de 4-(2-(2-(2-(1H-indol-1-il)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina

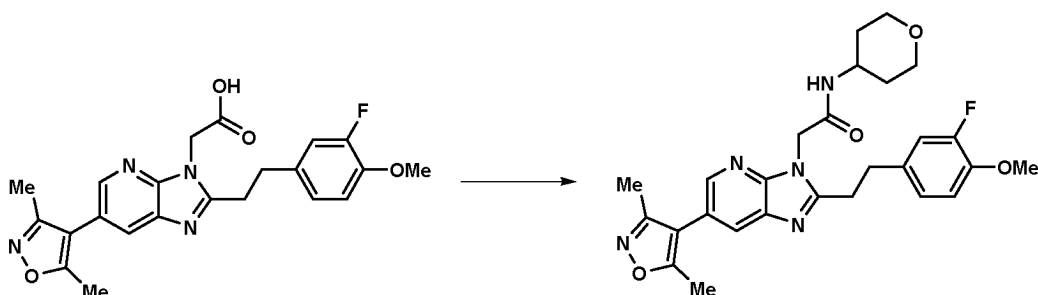
bis-clorhidrato de 4-(2-(2-(2-(1H-indol-il)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina



Se añadió gota a gota DIPEA (0,220 ml, 1,260 mmol) a una solución en agitación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N²-(2-morfolinoetil)piridin-2,3-diamina (0,2 g, 0,630 mmol), ácido 3-(1H-indol-1-il)propanoico (0,119 g, 0,630 mmol) y HATU (0,359 g, 0,945 mmol) en DMF (10 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con NaOH 2 M (30 ml), se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión para dar un intermedio en forma de un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en ácido acético (2 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en DCM). El producto en bruto se convirtió en la sal HCl con HCl 1 M en acetato de etilo para dar bis-clorhidrato de 4-(2-(2-(2-(1H-indol-1-il)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil)morfolina (142 mg, 41 %) en forma de una goma de color castaño; El producto se analizó mediante LCMS (Agilent, X-Select, Waters X-Select C18, 2,5 µm, 4,6x30 mm, Método ácido (ácido fórmico al 0,1 %) 4 min, MeCN al 5-95 %/agua): Tr 1,44 min (Método 1); m/z 471 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d₆-DMSO) δ: 11,28 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 4,81 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 13 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

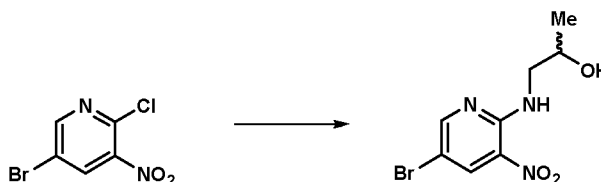
2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida



Se añadió gota a gota DIPEA (0,107 ml, 0,613 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)acético (0,130 g, 0,306 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,031 g, 0,306 mmol) y HATU (0,175 g, 0,459 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, columna de 19x50 mm, MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (21 mg, 13 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Tr 1,78 min (Método 1); m/z 508 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN ¹H (d6-DMSO) δ : 8,49 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,86 - 3,81 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,34 (td, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,72 (dd, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 2H).

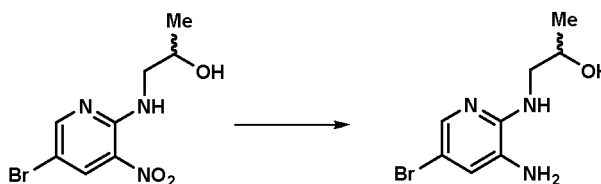
Ejemplo 14 (2S,6R)-4-(1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

1-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)propan-2-ol



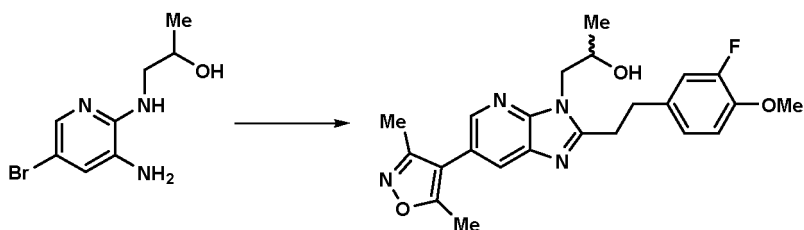
Se añadió 1-aminopropan-2-ol (3,25 ml, 42,1 mmol) en THF (10 ml) a 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (5 g, 21,06 mmol) en THF (50 ml) enfriada en hielo-agua (50 ml) para dar como resultado una solución de color amarillo, después a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de color naranja se vertió en hielo-agua (300 ml) y el precipitado se agitó durante 15 min y se retiró por filtración para dar, después del secado, 1-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)propan-2-ol (5,81 g, 100 %) en forma de un sólido de color naranja brillante; m/z 277/279 (M+H)⁺ (ES⁺).

1-((3-Amino-5-bromopiridin-2-il)amino)propan-2-ol



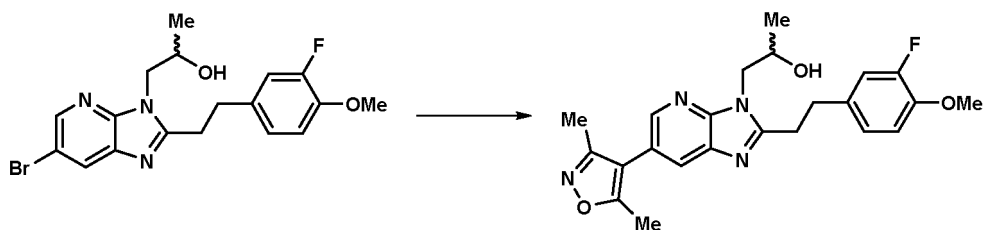
Se añadieron amoníaco acuoso concentrado (0,494 ml, 12,68 mmol) seguido de ditionito sódico (26,0 g, 127 mmol) a 1-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)propan-2-ol (3,5 g, 12,68 mmol) en THF/agua (12 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas antes de evaporarse a sequedad al vacío. El sólido se suspendió en acetato de etilo (300 ml) durante 30 minutos antes de retirarse por filtración. Esto se repitió una vez más para dar 1-((3-amino-5-bromopiridin-2-il)amino)propan-2-ol (1,68 g, 6,35 mmol, rendimiento del 50,1 %) en forma de sólido ceroso de color crema; m/z 247/249 (M+H)⁺ (ES⁺).

1-(6-Bromo-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ol



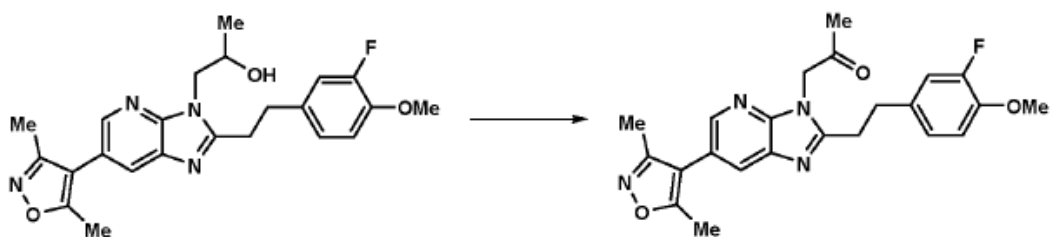
Se añadió gota a gota DIPEA (2,271 ml, 13,00 mmol) a una solución en agitación de 1-((3-amino-5-bromopiridin-2-il)amino)propan-2-ol (1,6 g, 6,50 mmol), ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico (1,757 g, 9,75 mmol) y HATU (3,71 g, 9,75 mmol) en DMF (25 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, después se añadieron más cantidad de ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico (1,757 g, 9,75 mmol), HATU (3,71 g, 9,75 mmol) y DIPEA (2,271 ml, 13,00 mmol) y la agitación se continuó a TA durante una noche. La mezcla se trató con NaOH 2 M (30 ml), se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión para dar el intermedio de amida en bruto, que se disolvió de nuevo en ácido acético glacial (20 ml, 5,51 mmol) y se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó a sequedad. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el intermedio. El intermedio se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con carbonato potásico (3,81 g, 27,6 mmol) antes de agitarse a TA durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad y se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad y se trituró con éter dietílico para dar 1-(6-bromo-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ol (1,635 g, 33 %) en forma de un sólido de color púrpura brillante; m/z 390/392 (M+H)⁺ (ES⁺).

1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ol



Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,484 g, 0,419 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión en agitación de carbonato sódico (1,332 g, 12,57 mmol), 1-(6-bromo-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ol (1,635 g, 4,19 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (1,063 g, 7,54 mmol) en 1,4-dioxano/agua (4:1, 40 ml), que previamente se había sonicado y desgasificado con nitrógeno. Después de 10 minutos adicionales en atmósfera de nitrógeno con sonicación, la mezcla espesa se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se extrajo entre salmuera (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó además con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 80 g, acetato de etilo de 0 al 100 % en isohexano) para proporcionar 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ol (1,32 g, 68 %) en forma de un sólido de color crema; m/z 407,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

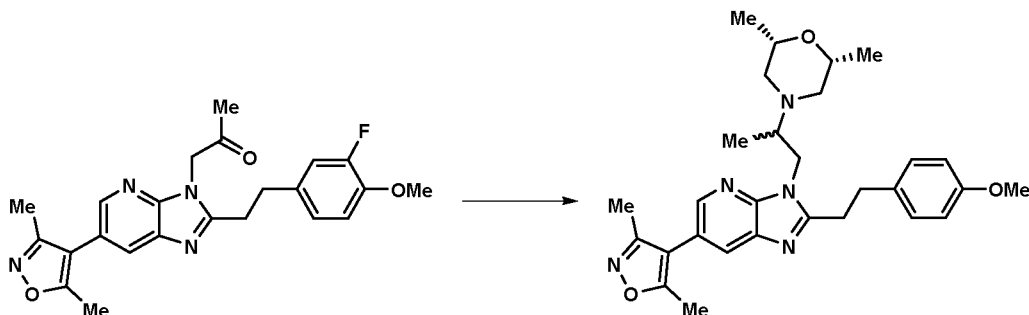
1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona



Una mezcla de 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ol (1,32 g, 3,25 mmol) y DMP (4,13 g, 9,74 mmol) en DCM (40 ml, 8,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió más cantidad de DMP (0,5 equivalente molar) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso 2 M hasta que se detuvo la efervescencia. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se

redujeron al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre el Companion columna de (columna de 80 g, acetato de etilo al 0-100 % en isohexano) para proporcionar 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona (1,3 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco; m/z 405 (M+H)⁺ (ES⁺).

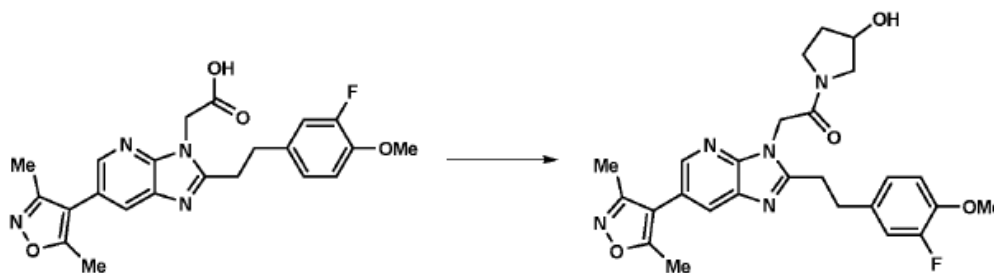
(2S,6R)-4-(1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)-2,6-dimetilmorfolina



Una solución de 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-ona (150 mg, 0,371 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (128 mg, 1,113 mmol) e isopropóxido de titanio (329 µl, 1,113 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se trató con isopropóxido de titanio (329 µl, 1,113 mmol) y se calentó durante 4 h más. Después de enfriar a TA, se añadió triacetoxihidrobórato sódico (236 mg, 1,113 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de recogerse la fase orgánica a través de un cartucho PhaseSep. Se añadió sílice y los disolventes se retiraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) y después por HPLC preparativa (Varian, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19x50 mm, MeCN al 15-35 % en agua). Las fracciones aisladas se evaporaron al vacío y el sólido se disolvió en HCl 1 M en acetato de etilo para proporcionar bis-clorhidrato de (2R,6S)-4-(1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propan-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (28 mg, 12 %) en forma de un sólido de color pardo claro; Tr 1,73 min (Método 1); m/z 504 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 8,29 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,80 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,37 - 3,28 (m, 3H), 3,24 - 3,16 (m, 3H), 2,75 (t, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 15 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona

2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona



Se añadió gota a gota DIPEA (0,107 ml, 0,613 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)acético (0,130 g, 0,306 mmol), pirrolidin-3-ol (0,027 g, 0,306 mmol) y HATU (0,175 g, 0,459 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19x50 mm, MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona (45 mg, 28 %) en forma de un sólido de color azul claro; Tr 1,64 min (Método 1); m/z 494 (M+H)⁺ (ES⁺); RMN 1H (d6-DMSO) δ: 8,24 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,26 - 5,01 (m, 3H), 4,44 (s, 0,5H), 4,30 (s, 0,5H), 3,81 (s, 3H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,09 - 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 16: Ensayos biológicos**Análisis por resonancia de plasmón superficial (BIAcore) de la unión a EP300 y BRD4 BD1**

5 Los datos de BIAcore para la unión del compuesto a EP300 y BRD4 se registraron usando un instrumento BIAcore T200 a 4 °C. Las proteínas marcadas con His EP300 Bromodominio (1046-1163) y BRD4 Bromodominio 1 (49-170) se capturaron en una microplaca NTA mediante un método de captura combinada y acoplamiento de amina. En primer lugar, se quelaron los grupos NTA con cloruro de níquel 30 mM y después se activaron con N-etil-N'-(dietilaminopropil)-carbodiimida (EDC) 0,2 M y N-hidroxisuccinimida (NHS) 0,05 M.

10 Las proteínas de bromodominio diluidas a 9,6 µM en PBS con Tween-20 al 0,05 % se inyectaron a 10 µl/min y se unieron covalentemente. Se llevaron a cabo inyecciones de etanolamina para rematar los restos no reaccionados en la superficie y retirar la proteína no acoplada. Una inmovilización típica dio como resultado ~2-4 kUR de proteína inmovilizada sobre la superficie. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie para generar soluciones de 1, 10, 100, 1000 y 10000 nM en tampón de ejecución (PBS con Tween-20 al 0,005 %, DMSO al 0,1 %). Usando un caudal continuo de 90 µl/min, las ejecuciones consistieron en inyecciones de compuesto con una concentración creciente, intercaladas con ejecuciones de blanco de tampón que consistían en 5 inyecciones repetidas de tampón de ejecución.

20 Los sensogramas se analizaron con BIAevaluation (GE Healthcare) usando un modelo de interacción 1:1 para generar los valores de k_a y k_d para describir la cinética de unión. Los valores de K_D se derivaron del cociente de k_d y k_a . Todos los compuestos se ensayaron dos veces frente a las superficies de bromodominio EP300 y BRD4 para obtener las medias geométricas de los parámetros cinéticos y de afinidad. Todos los compuestos ensayados proporcionaron valores de K_D en el intervalo de 0,5 - 10.000 nM.

25 Ensayo de viabilidad celular

Se obtuvo la línea celular 22Rv1 de la ATCC (R. U.) y se cultivó de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Se determinó la actividad inhibidora del crecimiento celular de los compuestos representativos usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, EE. UU.).

30 Las células 22Rv1 se mantuvieron en medio RPMI 1640 que contenía suero fetal bovino al 10 %, glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM y 100 unidades de penicilina--100 µg de estreptomycin. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 95 % de O₂ y un 5 % de CO₂. Se sembraron 2000 células por pocillo en placas negras de fondo transparente de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (PDL) (VWR, R. U.) en 50 l de medio de crecimiento. Después de 48 horas, se retiró el medio y se reemplazó con medio de crecimiento que contenía los compuestos de ensayo diluidos. Las diluciones de compuesto se llevaron a cabo mediante dilución en serie en intervalos semilogarítmicos de soluciones madre en DMSO a una concentración máxima de 10 mM, para un total de 7 diluciones. Se añadió una alícuota de 1 µl de cada punto de dilución a 99 µl de medio de crecimiento y se añadieron 50 µl a cada pocillo que contenía células, proporcionando el compuesto a 100 µM en el punto de concentración máxima (DMSO al 1 %). Las células tratadas con DMSO al 1 % sirvieron como control de alta.

45 Las células se incubaron durante 72 horas adicionales a 37 °C y la viabilidad celular se determinó usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, se añadió a cada pocillo un volumen de reactivo CellTiter-Glo® igual al volumen de medio de crecimiento. Las placas se agitaron durante aproximadamente 2 minutos y se incubaron a temperatura ambiente (22 °C) durante 10 minutos. La señal de luminiscencia se midió usando un lector de placas Envision con un tiempo de integración de 1 segundo por pocillo.

50 Todos los datos se normalizaron a la media de 6 controles de alta. Se calculó la concentración de inhibidor semimáxima (CI50) a partir de un ajuste de curva logística de 4 parámetros de los datos usando el programa informático Dotmatics (R. U.). Todos los compuestos ensayados proporcionaron valores de CI50 en el intervalo de 100 nM - 100 µM, típicamente de 100 nM - 30 µM.

55 Es probable que los ensayos basados en células muestren cierto grado de variabilidad debido a la complejidad del sistema y se entiende que los resultados de estos ensayos pueden variar a medida que varían las condiciones de ensayo. Cierta nivel de inhibición del crecimiento celular indica que el compuesto tiene cierta actividad inhibidora en células específicas, mientras que la falta de inhibición por debajo de la concentración más elevada no indica necesariamente que el compuesto no tiene actividad inhibidora en las células.

60 Ejemplo 17: Composición de comprimido

Los comprimidos, que pesan cada uno 0,15 g y contienen 25 mg de un compuesto de la invención se fabrican del siguiente modo:

65 *Composición para 10.000 comprimidos*
Compuesto de la invención (250 g)

Lactosa (800 g)
 Almidón de maíz (415 g)
 Polvo de talco (30 g)
 Estearato de magnesio (5 g)

- 5 El compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz se mezclan. Después, se fuerza la mezcla a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 mm. El almidón de maíz (10 g) se suspende en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se rompe en pequeños fragmentos en un tamiz con un tamaño de malla de 1,4 mm. Se añade la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se
 10 mezcla cuidadosamente y se procesan los comprimidos.

Ejemplo 18: Formulación inyetable

Compuesto de la invención	200 mg
Solución de ácido clorhídrico 0.1M o Solución de hidróxido de sodio 0.1M c.s.	hasta pH 4,0 a 7,0
Agua estéril, c.s. hasta	10 ml

- 15 El compuesto de la invención se diluye en la mayor parte del agua (35°-40 °C) y el pH se ajusta a entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio, según sea adecuado. Después, se enrasa el volumen con agua y se filtra a través de un filtro microporoso estéril en un vial de vidrio de color ámbar de 10 ml (tipo 1) y se sella con cierres y
 20 cierres de cápsula estériles.

Ejemplo 19: Inyección intramuscular

Compuesto de la invención	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glucofurool 75	1,45 g
Agua para inyección, c.s. hasta	3,00 ml

- EL compuesto de la invención se diluye en el glucofurool. Después, se añade y se disuelve el alcohol bencílico y se
 25 añade agua hasta 3 ml. Después, se filtra la mezcla a través de un filtro microporoso estéril y se sella en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

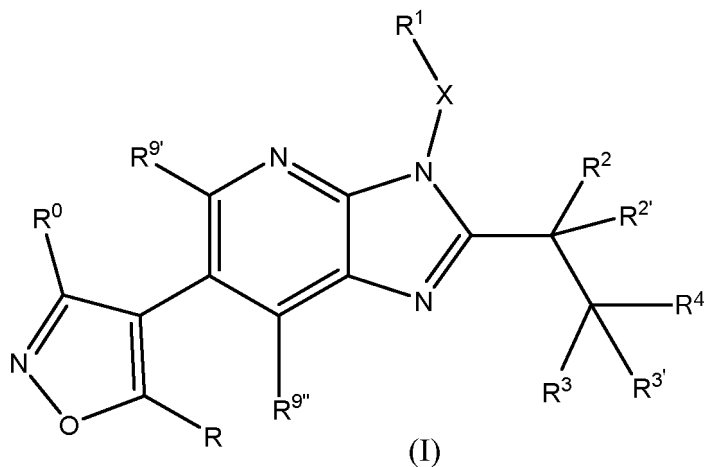
Ejemplo 20: Formulación de jarabe

Compuesto de la invención	250 mg
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato de sodio	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada, c.s. hasta	5,00 ml

- 30 El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Después, se añade a la solución una solución acuosa del benzoato de sodio, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el aroma. El volumen se enrasa con agua purificada y se mezcla bien.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es una isoxazolil imidazopiridina de fórmula (I):

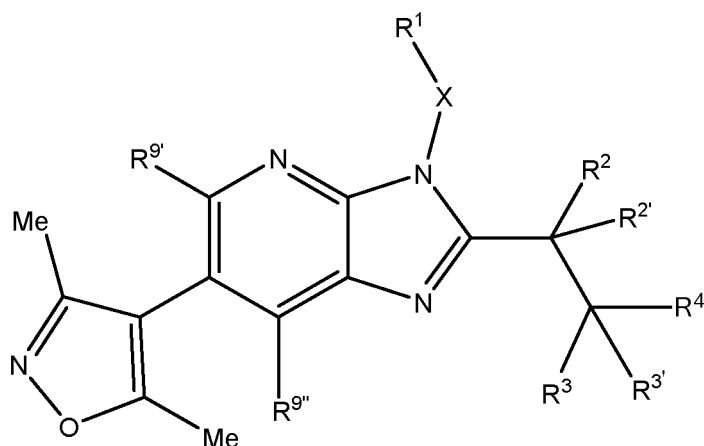


en donde:

R⁰ y R, que son iguales o diferentes, son cada uno H o alquilo C₁₋₆;
 R^{9'} y R^{9''}, que son iguales o diferentes, son cada uno H o F;
 X es -(alk)_n-, -alk-C(=O)-NR-, -alk-NR-C(=O)- o -alk-C(=O)-;
 R¹ se selecciona entre -S(=O)₂R' y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que está sin sustituir o sustituido;
 R² y R^{2'}, que son iguales o diferentes, son cada uno H o alquilo C₁₋₆; o R² y R^{2'} forman, junto con el átomo de C a los que están unidos, un grupo cicloalquilo C₃₋₆;
 R³ y R^{3'}, que son iguales o diferentes, son cada uno H, alquilo C₁₋₆, OH o F;
 R⁴ es fenilo o un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros y está sin sustituir o sustituido; alk es alquileo C₁₋₆;
 R' es alquilo C₁₋₆; y
 n es 0 o 1;

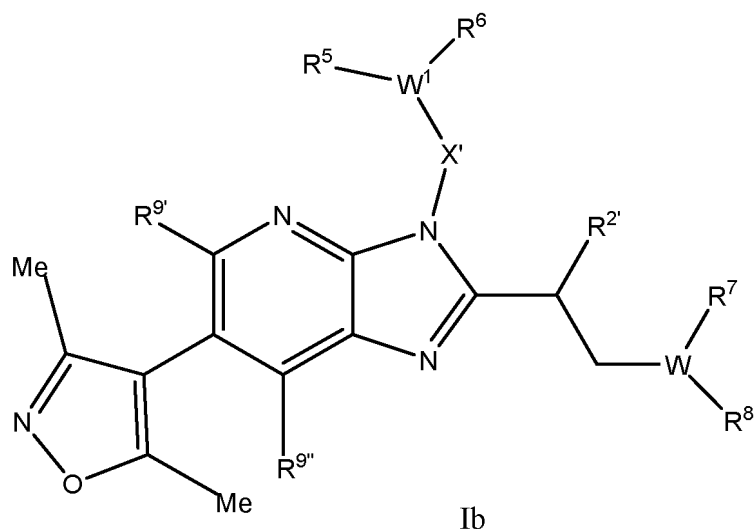
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la isoxazolil imidazopiridina tiene la siguiente fórmula (Ia):



en donde cada uno de R^{9'}, R^{9''}, X, R¹, R², R^{2'}, R³, R^{3'} y R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1 para la fórmula (I).

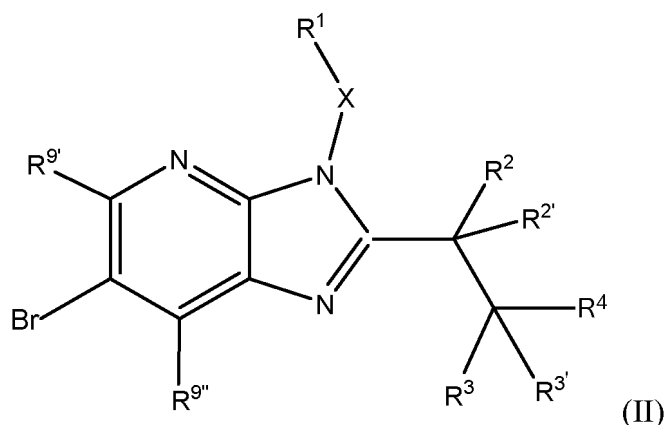
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la isoxazolil imidazopiridina tiene la siguiente fórmula (Ib):



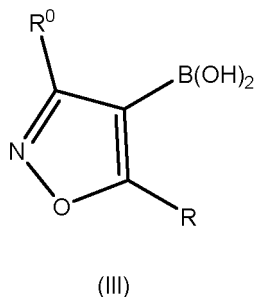
en donde:

- 5 R^{9'} y R^{9''} son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);
W es N o C;
W' es N o CH;
X' es alquileo C₁₋₃ o -(CH₂)-C(=O)-NH-;
R^{2'} es H, Me o Et;
- 10 R⁵ es H y R⁶ es -S(=O)₂Me, o R⁵ y R⁶ forman, junto con el átomo de W¹ al que están unidos, un grupo heterocíclico seleccionado entre pirrolidinilo, tiopiranilo, piranilo y piperidinilo, grupo que está sin sustituir o sustituido; y R⁷ y R⁸ forman, junto con el átomo de C o N al que están unidos, un grupo seleccionado entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolopiridinilo y quinoxalinilo, grupo que está sin sustituir o sustituido.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:
- bis*-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil)morfolina;
- 20 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil)morfolina;
- 4-(2-(4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol;
- 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3,5-dimetilisoxazol;
- 1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil)tiomorfolina;
- 25 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-*N*-(tetrahydrofurano-3-il)acetamida;
- bis*-clorhidrato de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(1-fenilpropan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil)morfolina;
- 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona;
- 30 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-*N*-(oxetan-3-il)acetamida;
- 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 1,1-dióxido de 4-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil)tiomorfolina;
- bis*-clorhidrato de 4-(2-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)etil)morfolina;
- 35 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acetamida;
- (2*S*,6*R*)-4-(1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)propan-2-il)-2,6-dimetilmorfolina;
- 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona;
- 40 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un proceso para producir un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo el proceso tratar un compuesto de fórmula (II):



en donde cada uno de R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{9'}$ y $R^{9''}$ es como se ha definido en la reivindicación 1 para la fórmula (I), con un ácido borónico de fórmula (III):



en la que cada uno de R^0 y R es como se ha definido en la reivindicación 1 para la fórmula (I), en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 en etanol acuoso.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además convertir la isoxazolil imidazopiridina resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. Una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como modulador de la actividad de p300 y/o CBP.

10. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento del cáncer.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer es un cáncer que expresa AR.

12. Un producto que comprende

- (i) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
- (ii) un agente quimioterapéutico;

para la administración por separado, simultánea o secuencial en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.