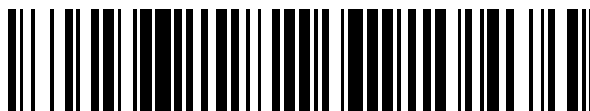


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 548**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2015 PCT/GB2015/052691**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042332**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2015 E 15770605 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3194389**

54 Título: **Inhibidores de SSAO derivados de imidazo[4,5-c]piridina**

30 Prioridad:

**17.09.2014 GB 201416444**

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

**25.02.2020**

73 Titular/es:

**PROXIMAGEN, LLC (100.0%)  
505 Highway 169 North, Suite 850  
Plymouth, MN 55441, US**

72 Inventor/es:

**PATIENT, LEE;  
SIMPSON, IAIN y  
SAVORY, EDWARD**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 744 548 T3

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

## DESCRIPCIÓN

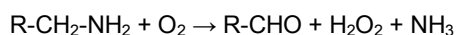
Inhibidores de SSAO derivados de imidazo[4,5-c]piridina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la actividad SSAO. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos en el tratamiento o prevención de afecciones médicas en donde la inhibición de la actividad SSAO es beneficiosa, tal como en las enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes y la inhibición del crecimiento tumoral.

**Antecedentes de la técnica**

10 La actividad de la amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) es una actividad enzimática expresada por la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1) o amino oxidasa, que contiene cobre 3 (AOC3), que pertenece a la familia de enzimas amino oxidasa que contienen cobre (EC.1.4.3.6). Por lo tanto, los inhibidores de la enzima SSAO también pueden modular las funciones biológicas de la proteína VAP-1. Los miembros de esta familia enzimática son sensibles a la inhibición por semicarbazidas y utilizan el ión cúprico y el cofactor de topa quinona (TPQ) derivado de proteínas en la desaminación oxidativa de aminas primarias a aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco según la siguiente reacción:



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

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

El papel fisiológico preciso de esta abundante enzima aún no se ha determinado completamente, pero parece que la SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y regulación celular. Por ejemplo, hallazgos recientes sugieren que SSAO juega un papel en la captación de glucosa mediada por GLUT4 [Enrique-Tarancon *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032; Morin *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572] y la diferenciación de los adipocitos [Fontana *et al.*, *Biochem. J.* 2001, 356, 769-777; Mercier *et al.*, *Biochem. J.* 2001, 358, 335-342]. Además, se ha mostrado que SSAO está involucrada en procesos inflamatorios donde actúa como una proteína de adhesión para los leucocitos [Salmi y Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216; Salmi y Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (editor), 2007, páginas 237-251], y también podrían desempeñar un papel en el desarrollo y mantenimiento de la matriz de tejido conectivo [Langford *et al.*, *Cardiovasc. Toxicol.* 2002, 2 (2), 141-150; Gokturk *et al.*, *Am. J. Pathol.* 2003, 163 (5), 1921-1928]. Además, recientemente se ha descubierto un vínculo entre la SSAO y la angiogénesis [Noda *et al.*, *FASEB J.* 2008, 22 (8), 2928-2935], y en base a este vínculo se espera que los inhibidores de SSAO tengan un efecto antiangiogénico.

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

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

El documento de patente internacional WO2007146188 enseña que el bloqueo de la actividad de SSAO inhibe el reclutamiento de leucocitos, reduce la respuesta inflamatoria y se espera que sea beneficioso en la prevención y el tratamiento de las convulsiones, por ejemplo, en la epilepsia.

O'Rourke *et al.* (*J Neural Transm.* 2007; 114(6):845-9) examinaron el potencial de los inhibidores de SSAO en enfermedades neurológicas, habiendo demostrado previamente la eficacia de la inhibición de SSAO en un modelo de accidente cerebrovascular en ratas. Un inhibidor de SSAO se prueba en la encefalomiелitis autoinmune experimental recurrente-remitente (EAE), un modelo de ratón que comparte muchas características con la esclerosis múltiple humana. Los datos demuestran el beneficio clínico potencial de la terapia anti-SSAO de molécula pequeña en este modelo y, por lo tanto, en el tratamiento de la esclerosis múltiple humana.

Los animales knockout de SSAO son fenotípicamente manifiestamente normales, pero exhiben una disminución marcada en las respuestas inflamatorias provocadas en respuesta a varios estímulos inflamatorios [Stolen *et al.*, *Immunity* 2005, 22 (1), 105-115]. Además, el antagonismo de su función en animales de tipo silvestre en múltiples modelos animales de enfermedades humanas (por ejemplo, la inflamación de la pata inducida por carragenina, colitis inducida por oxazolona, inflamación pulmonar inducida por lipopolisacáridos, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxinas) con el uso de anticuerpos y/o moléculas pequeñas ha demostrado ser protector para disminuir la infiltración de leucocitos, reducir la gravedad del fenotipo de la enfermedad y reducir los niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias [Kirtan *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 2005, 35 (11), 3119-3130; Salter-Cid *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315 (2), 553-562; McDonald *et al.*, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi y Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (editor), 2007, páginas 237-251; Noda *et al.*, *FASEB J.* 2008, 22 (4), 1094-1103; Noda *et al.*, *FASEB J.* 2008, 22 (8), 2928-2935]. Esta protección antiinflamatoria parece ofrecerse en una amplia gama de modelos inflamatorios, todos con mecanismos causales independientes, en lugar de limitarse a una enfermedad o modelo de enfermedad en particular. Esto sugeriría que SSAO puede ser un punto nodal clave para la regulación de la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, es probable que los inhibidores de SSAO sean fármacos antiinflamatorios efectivos en una amplia gama de enfermedades humanas. VAP-1 se ha implicado también en la progresión y el mantenimiento de enfermedades fibróticas, incluidas las del hígado y los pulmones. Weston y Adams (*J Neural Transm.* 2011, 118 (7), 1055-64) han resumido los datos experimentales que implican a VAP-1 en la fibrosis hepática, y Weston *et al.* (EASL Poster 2010) informaron de que el bloqueo de VAP-1 aceleró la resolución de la fibrosis inducida por tetracloruro de carbono. Además, VAP-1 se ha implicado en la inflamación del pulmón (por ejemplo, Singh *et al.*, 2003, *Virchows Arch* 442:491-495) lo que sugiere que los bloqueadores de VAP-1 reducirían la inflamación pulmonar y, por lo tanto, serían beneficiosos para el tratamiento de la fibrosis cística mediante el tratamiento de ambos aspectos, pro-fibróticos y pro-inflamatorios de la enfermedad.

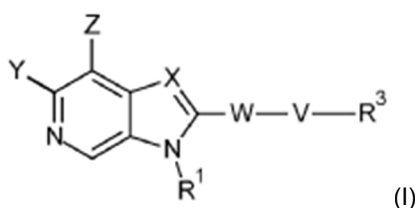
SSAO (VAP-1) está regulada en aumento en el cáncer gástrico y se ha identificado en la vasculatura tumoral del melanoma humano, hepatoma y tumores de cabeza y cuello (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), *J Immunol* 160, 3978-88; Irjala H, Salmi M, Alanen K, Gre'nman R, Jalkanen S (2001), *Immunol.* 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, *et al.* (2004), *Melanoma Res.* 14, 135-40. Un informe (Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), *J Immunol.* 184, 3164-3173.) ha demostrado que en los ratones con VAP-1 enzimáticamente inactivo los melanomas crecen más lentamente, y que tienen el número y diámetro de vasos sanguíneos tumorales reducidos. El crecimiento reducido de estos tumores también se reflejó en la infiltración reducida (en un 60-70%) de las células supresoras mieloides. Alentadoramente, la deficiencia de VAP-1 no tuvo efecto sobre la formación de vasos o linfa en el tejido normal.

Se han descrito previamente moléculas pequeñas de diferentes clases estructurales como inhibidores de SSAO, por ejemplo en el documento de patente internacional WO 02/38153 (derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina), en el documento de patente internacional WO 03/006003 (derivados de 2-indanilhidrazina), en el documento de patente internacional WO 2005/014530 (compuestos de alilhidrazina e hidroxilamina (aminooxi)) y en el documento de patente internacional WO 2007/120528 (compuestos de alilamino). Inhibidores adicionales de SSAO se describen en el documento de patente internacional WO2013/037411 y el documento de patente internacional WO2013/038189.

La solicitud de patente PCT/US2012/066153 (publicada como documento de patente internacional WO2013/078254) divulga compuestos aparentemente útiles como inhibidores de las proteínas quinasas de serina/treonina. Los compuestos descritos en ese documento tienen un sistema de anillo heterocíclico sustituido con un sustituyente fenilciclobutanoamina.

La invención descrita aquí se refiere a una nueva clase de inhibidores de SSAO con características biológicas, farmacológicas y farmacocinéticas que los hacen adecuados para su uso como agentes profilácticos o terapéuticos en una amplia gama de enfermedades inflamatorias humanas y trastornos inmunes. Esta capacidad terapéutica está diseñada para bloquear la acción de la enzima SSAO, reduciendo los niveles de productos enzimáticos proinflamatorios (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco) al tiempo que disminuye la capacidad adhesiva de las células inmunes y, en consecuencia, su activación y extravasación final. Las enfermedades en las que se espera que dicha actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades en las que las células inmunes desempeñan un papel destacado en el inicio, mantenimiento o resolución de la patología, tal como la esclerosis múltiple, la artritis y la vasculitis.

- 10 Nuestra Solicitud de Patente Internacional en tramitación PCT/GB2014/050765 está relacionada con inhibidores de SSAO de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido de los mismos:



en donde:

Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -alcoxilo C<sub>1-4</sub>;

- 15 Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 20 R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; en donde

R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, o

R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 25 X se selecciona de -N= o -C(R<sup>2</sup>)=;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

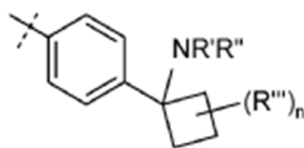
- 30 W es un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 35 V se selecciona de un enlace, -O-, -N(R<sup>6</sup>)-, -(C=O)-, -CONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>C(O)-, o alquileo C<sub>1-4</sub>, en donde el grupo alquileo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con halógeno, y en donde cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileo C<sub>1-4</sub> puede reemplazarse con -O- o -N(R<sup>6</sup>)-;

- 40 R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilo C<sub>1-4</sub>-alcoxilo C<sub>1-4</sub> o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, o un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

Siempre que los grupos -WVR<sup>3</sup> y/o R<sup>1</sup> no sean:



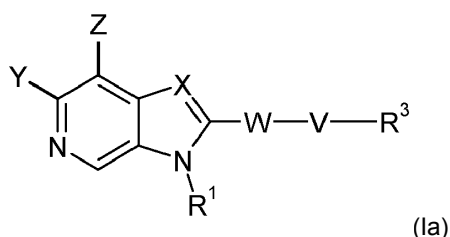
en donde

n es 0, 1 o 2;

5 R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, (C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y - (C=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; y

R''' es H, OH o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Nuestra Solicitud de Patente Internacional en tramitación PCT/GB2014/050765 también se refiere a inhibidores de SSAO de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido de los mismos:



10 En donde:

Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o -alcoxilo C<sub>1-4</sub>;

Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup> y -NR<sup>6S</sup>(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; en donde

R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, o

20 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo-C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

X se selecciona de -N= o -C(R<sup>2</sup>)=;

25 R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6S</sup>(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

W es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -C(O)NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup> y -NR<sup>6S</sup>(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

30 R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>.

V se selecciona de un enlace, -O-, -N(R<sup>6</sup>)-, -(C=O)-, -CONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6C</sup>(O)-, o alquileno C<sub>1-4</sub>, en donde el grupo alquileno C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con halógeno, y en donde cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileno C<sub>1-4</sub> puede reemplazarse por -O- o -N(R<sup>6</sup>)-;

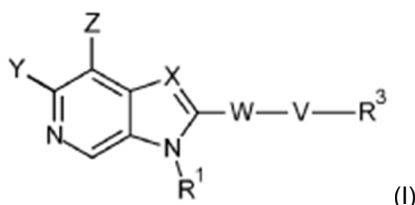
35 R<sup>3</sup> es hidrógeno, o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, o un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros (opcionalmente seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6S</sup>(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>. En una realización del compuesto como se define en la fórmula (Ia), R<sup>3</sup> es un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40

**Descripción detallada de la invención**

Sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) a continuación son inhibidores de SSAO. Por lo tanto, son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la inhibición de la actividad SSAO es beneficiosa, tales como la inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes o autoinmunes e inhibición del crecimiento tumoral.

La presente invención pone a disposición un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



en donde:

- Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; en donde
- R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, o
- R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>; y en donde
- el grupo -WVR<sup>3</sup> se selecciona de cualquiera de los grupos (i) - (iv):
- (i) W es un sistema de anillo heteroarilo [6,5], [5,6] o [6,6] que comprende un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros fusionado a un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros, el sistema de anillo condensado está opcionalmente sustituido en uno o ambos anillos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y
- V es un enlace directo, y
- R<sup>3</sup> es hidrógeno;
- (ii) W es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y
- V es -NR<sup>6</sup>-, y
- R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, oxo y NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>;
- (iii) W es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- V es un enlace directo, y
- R<sup>3</sup> es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -

$\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$  y  $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ ;

- (iv) W es un enlace directo, V es un grupo seleccionado de  $-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CONR}^6-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ , o -alquileo  $\text{C}_{1-4}$ , en donde el grupo alquileo  $\text{C}_{1-4}$  y/o el grupo  $(\text{CH}_2)_n$  está opcionalmente sustituido con halógeno, y en donde cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileo  $\text{C}_{1-4}$  puede reemplazarse con -O- o  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ , y

n es 0, 1, 2, 3 o 4

- $\text{R}^3$  se selecciona de un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$ ; o un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 3-7 miembros, un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , halo-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , ciano-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$  y  $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ .

- Siempre que el compuesto no sea 2-(2,3-dihidro-1,3-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fenil 3H-imidazo[4,5-c]piridina con el número de registro de CAS 340159-15-1 como se describe al final de la reivindicación 1 e incorporado en la base de datos del registro del Chemical Abstract Service (Columbus, Ohio) el 08.06.2001.

### Definiciones

Las siguientes definiciones se aplicarán en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se exprese o indique lo contrario.

- El término "alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " denota un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para partes del intervalo de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como alquilo  $\text{C}_{1-5}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquilo  $\text{C}_{2-4}$ , alquilo  $\text{C}_{2-3}$  y alquilo  $\text{C}_{3-4}$ . Los ejemplos de dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$  incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

- A menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ " se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo. Para partes del intervalo "cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ " se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-5}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-4}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{4-7}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{4-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{4-5}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{5-7}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{5-6}$  y cicloalquilo  $\text{C}_{6-7}$ .

- El término "alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$ " se refiere a un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Para partes del intervalo alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$ , se contemplan todos los subgrupos de los mismos, tales como alcoxilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-2}$ , alcoxilo  $\text{C}_{2-4}$ , alcoxilo  $\text{C}_{2-3}$  y alcoxilo  $\text{C}_{3-4}$ . Los ejemplos de dicho alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$  incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxi.

- El término "halo-alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$ " se refiere a un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno y tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados con un halógeno tal como flúor o cloro.

Para partes del intervalo alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$ , se contemplan todos sus subgrupos. Los ejemplos de dicho alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$  incluyen trifluorometoxilo.

- El término "hidroxi-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ " denota un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados con OH. Los ejemplos de dicho hidroxi-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2,3-dihidroxiopropilo.

El término "halo-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ " denota un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados con halógeno. Los ejemplos de dicho halo-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  incluyen fluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo y 2-fluoroetilo.

- El término "ciano-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ " denota un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados con ciano. Los ejemplos de dicho ciano-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  incluyen cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

- Los términos "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" denotan un anillo heteroaromático monocíclico que comprende de 5 a 6 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos del anillo son distintos al carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen el furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo y tiadiazolilo.

Los términos "heterocíclico" y "anillo heterocíclico" denotan un sistema de anillo monocíclico no aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, preferiblemente totalmente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo,

especialmente 5 o 6 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del anillo son distintos al carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen grupos piperidinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, azepanilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, diazepinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y dihidropirrolilo.

- 5 El término "alquilo heterocíclico C<sub>1-4</sub>" se refiere a un anillo heterocíclico que está directamente unido a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado a través de un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de dicho alquilo heterocíclico C<sub>1-4</sub> incluyen piperidin-4-il-metilo, piperidin-1-ilmetilo, morfolin-4-il-metilo y piperazin-4-il-metilo. La parte de alquilo C<sub>1-4</sub>, que incluye metileno, etileno, propileno o butileno, está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, metoxilo o hidroxilo.
- 10 El término "alquileo C<sub>1-4</sub>" denota una cadena de hidrocarburo saturado divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. La cadena alquileo C<sub>1-4</sub> puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de dos carbonos dentro de la cadena. Ejemplos de radicales alquileo C<sub>1-4</sub> incluyen el metileno [-CH<sub>2</sub>-], 1,2-etileno [-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], 1,1-etileno [-CH(CH<sub>3</sub>)-], 1,2-propileno [-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-] y 1,3-propileno [-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-]. Cuando se hace referencia a un radical "alquileo C<sub>1-4</sub>", se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como alquileo C<sub>1-2</sub>, alquileo C<sub>2-3</sub> o alquileo C<sub>3-4</sub>.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro, lo más preferiblemente flúor.

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

"Ciano " se refiere al radical -CN.

"Oxo" se refiere al grupo carbonilo =O.

- 20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre.

- 25 "Farmacéuticamente aceptable" significa ser útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra manera e incluye ser útil tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico humano.

"Tratamiento" tal como se usa en este documento incluye la profilaxis del trastorno o afección nombrados, o la mejora o eliminación del trastorno una vez que se ha establecido.

- 30 "Una cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

- 35 "Profármacos" se refiere a compuestos que pueden convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis a un compuesto biológicamente activo de la invención. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco generalmente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase Silverman, RB, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª edición, Elsevier Academic Press (2004), páginas 498-549) Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, amino o mercapto, presentes en un compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo* al compuesto original de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, el acetato, formiato y derivados de succinato de grupos hidroxilo funcionales o derivados de fenil carbamato de grupos funcionales amino.

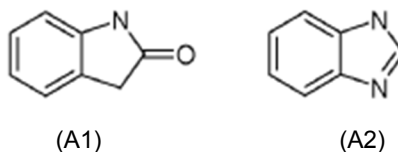
- 45 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado también abarcará todas las sales, hidratos, solvatos, N-óxidos y formas de profármacos de los mismos. Además, una fórmula o nombre químico dado abarcará todas sus formas tautómeras y estereoisómeras. Los tautómeros incluyen las formas enol y ceto. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas racémicas (iguales) o mezclas desiguales de dos enantiómeros. Los diastereómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas de diastereómeros. Los diastereómeros también incluyen isómeros geométricos, que pueden estar presentes en sus formas *cis* o *trans* puras o como mezclas de ellos.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como tales o, cuando sea apropiado, como sales farmacológicamente aceptables (sales de adición de ácido o base) de los mismos. Las sales de adición farmacológicamente aceptables mencionadas a continuación están destinadas a comprender las formas de sales de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos puedan formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tratando la forma de base con un
- 55 ácido apropiado. Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido



- bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiaacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Las formas de sal de adición de base ejemplares son las sales de sodio, potasio, calcio y sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, el amoníaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina. El término sal de adición como se usa en este documento también comprende los solvatos que los compuestos y sales de los mismos pueden formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- 5
- 10 El grupo Y
- En una realización, Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como -NH-metilo, -NH-etilo, o -NH-isopropilo, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como -NH-trifluorometilo, o -alcoxilo C<sub>1-4</sub> tal como metoxi. En una realización, Y es hidrógeno.
- El grupo Z
- 15 En una realización, Z es hidrógeno, halógeno tal como flúor o cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo o isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> tal como metoxilo, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometoxilo, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como -NH-metilo, -NH-etilo, o -NH-isopropilo, o -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, Z es hidrógeno.
- El grupo R<sup>1</sup>
- 20 En una realización, R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como flúor o cloro, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo o isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como trifluorometilo, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metil-ciano, -OR<sup>5</sup>, tal como metoxilo o trifluorometoxilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> tal como -NH<sub>2</sub>, -NH-metilo, -NH-isopropilo, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup> tal como -COCH<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>5</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>. En una realización, R<sup>1</sup> es
- 25 fenilo, piridilo, pirrol, furano, imidazol o tiofeno opcionalmente sustituidos. En una realización, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente el halógeno es flúor o cloro, y el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> es metilo.
- En una realización, R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; preferiblemente ciclopropilo.
- 30 R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo o isopropilo, o halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, o
- R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico de 3-7 miembros tal como aziridina, azetidina, oxetano, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperidina, homopiperazina, morfolina o tetrahidrofurano, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno tal como flúor o cloro, hidroxilo,
- 35 ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo o isopropilo, haloalquilo-C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> tal como metoxilo, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometoxilo, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo o isopropilo, o halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo.
- 40 El grupo -WVR<sup>3</sup> se selecciona de una cualquiera de las realizaciones (i) - (iv), referidas como la primera, segunda, tercera y cuarta realización, respectivamente:
- (i) En una primera realización, W es un sistema de anillo heteroarilo [6,5], [5,6] o [6,6] que comprende un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros tal como piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo fusionado a un heteroarilo de 5 o 6 miembros, tal como piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo, o un anillo heterocíclico tal como pirrolidinilo, el sistema de anillo fusionado está opcionalmente sustituido en uno o
- 45 ambos anillos con uno o más grupos seleccionados de halógeno tal como cloro y fluoro, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo e isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como cianometilo, -OR<sup>5</sup> tal como metoxilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> tal como -NH<sub>2</sub>, -NHMe o -N(Me)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y V es un enlace directo, y R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- En una realización, W es un sistema de anillo heteroarilo [6,5], en donde el anillo de 6 miembros es fenilo, y el anillo de 5 miembros es pirrolidinilo o imidazolilo y en donde el sistema de anillo [6,5] está conectado al resto de la molécula (es decir, el núcleo de imidazopiridina que lleva Y, Z y R<sup>1</sup>) a través del anillo de fenilo, y en donde cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido como se establece en la reivindicación 1. Los sustituyentes opcionales preferidos en el sistema de anillo W son halógeno, oxo y alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 50

En una realización, el grupo -WVR<sup>3</sup> es A1 o A2 en donde el grupo -WVR<sup>3</sup> está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo de fenilo.



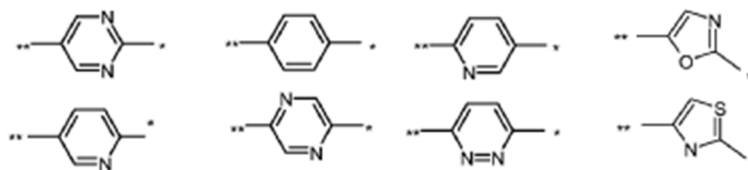
- 5 (ii) En una segunda realización, W es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo, cualquier anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno tal como flúor o cloro, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo e isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como cianometilo, -OR<sup>5</sup> tal como metoxilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y

V es -NR<sup>6</sup>- tal como -NH-, o -N(CH<sub>3</sub>)-, y

- 15 R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, oxo y NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup> tales como -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Preferiblemente, R<sup>3</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, flúor, cloro y ciano.

En una realización, W es un anillo de fenilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido en un patrón de 1,4 (es decir, para), en otras palabras, de modo que el átomo al que está conectado el grupo -VR<sup>3</sup> está separado por dos átomos del anillo del átomo al que el resto de la molécula está conectada. En una realización, W es un anillo seleccionado de fenilo, piridinilo o pirimidinilo. En una realización, V es -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-. En una realización, R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

- 20 En una realización, W es un grupo divalente seleccionado de cualquiera de los siguientes anillos, cualquiera de los cuales anillos está opcionalmente sustituido como se establece en la reivindicación 1



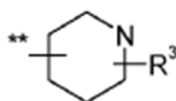
en donde el enlace marcado \*\* está directamente conectado al resto de la molécula y el átomo marcado \* está directamente conectado a V.

- 25 (iii) En la tercera realización, W es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como flúor o cloro, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo e isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como cianometilo, -OR<sup>5</sup> tal como metoxilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

- 30 V es un enlace directo, y

- 35 R<sup>3</sup> es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como flúor o cloro, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo e isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como cianometilo, -OR<sup>5</sup> tal como metoxilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>. En una realización, W es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido en un patrón 1,4, en otras palabras, de modo que el átomo al que está conectado el grupo -R<sup>3</sup> esté separado por dos átomos en el anillo del átomo al que está el resto de la molécula conectado. En una realización, W es un anillo de piperidina.

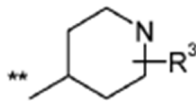
En una realización, el grupo -WVR<sup>3</sup> es:



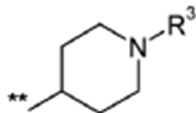
- 40

en donde el enlace marcado \*\* está directamente conectado al resto de la molécula.

En una realización, el grupo -WVR<sup>3</sup> es:



En una realización el grupo -WVR<sup>3</sup> es:



- 5 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridilo y pirimidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, oxo y alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridilo y pirimidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo.

- 10 (iv) En la cuarta realización, W es un enlace directo, V es un grupo seleccionado de <sup>\*\*</sup>-(C=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- tal como -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>- o -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, <sup>\*\*</sup>-CONR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- tal como -C(O)NR<sup>6</sup>-, -C(O)NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>- o -C(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, <sup>\*\*</sup>-NR<sup>6</sup>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- tal como -NR<sup>6</sup>C(O)-, -NR<sup>6</sup>C(O)CH<sub>2</sub>- o -NR<sup>6</sup>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, o <sup>\*\*</sup>-NR<sup>6</sup>C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, tal como -NR<sup>6</sup>C(O)O-, -NR<sup>6</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>- o -NR<sup>6</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- en donde el enlace marcado <sup>\*\*</sup> está conectado al resto de la molécula, o un grupo alquileo C<sub>1-4</sub> (es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-) tal como -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- en donde uno o más de los átomos de hidrógeno en cualquiera de los grupos -(CH<sub>2</sub>) mencionados anteriormente está reemplazado opcionalmente con un halógeno tal como flúor, y en donde uno cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileo C<sub>1-4</sub> se puede reemplazar con -O- o -N(R<sup>6</sup>)- y

- 15 n es 0, 1, 2, 3 o 4

- 20 R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub> y NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>; o un anillo de 3-7 miembros heterocíclico o cicloalquilo tal como piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o ciclopropilo, un anillo de fenilo, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo, cualquiera de cuyos anillos está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno tal como flúor o cloro, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo e isopropilo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como trifluorometilo, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como cianometilo, -OR<sup>5</sup> tal como metoxilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>.

- 25 En una realización, V es un grupo alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, y R<sup>3</sup> es fenilo, piridilo o imidazolilo, cualquiera de cuyos anillos está opcionalmente sustituido como se establece en la reivindicación 1.

En una realización, V es -(C=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -CONR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y R<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido como se establece en la reivindicación 1. En una realización, R<sup>3</sup> es tetrahidropirano.

- 30 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia. Los compuestos como se definieron anteriormente son útiles como inhibidores de la actividad SSAO. Como tales, son útiles en el tratamiento o prevención de afecciones y enfermedades en las que la inhibición de la actividad SSAO es beneficiosa. Más específicamente, son útiles para el tratamiento o prevención de la inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes o autoinmunes, fibrosis cística o inhibición del crecimiento tumoral; y son útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes o autoinmunes, fibrosis cística o inhibición del crecimiento tumoral

- 35 En particular, se cree que los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento o prevención de la artritis (incluida la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, afecciones asociadas con la inflamación de intestino (lo que incluye la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, enfermedades pulmonares inflamatorias (lo que incluye el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda), enfermedades fibróticas (lo que incluye la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerosis sistémica (esclerodermia)), enfermedades inflamatorias de la piel (lo que incluye la dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), enfermedades inflamatorias del ojo (lo que incluye la degeneración macular relacionada con la edad, uveítis y retinopatía diabética), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, afecciones inflamatorias y/o autoinmunes del hígado (lo que incluye la hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad del hígado alcohólico, colangitis esclerosante y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o sus complicaciones, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades isquémicas (lo que incluye el

accidente cerebrovascular y la lesión por isquemia-reperusión) o el infarto de miocardio y/o sus complicaciones o la epilepsia.

5 Se cree que los compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada de la artritis reumatoide, osteoartritis, fibrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Sjogren, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria intestinal, o demencia vascular.

10 En vista de la evidencia citada en la introducción anterior, de que VAP-1 está regulada en aumento en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer gástrico, melanoma, hepatoma y los tumores de cabeza y cuello, y de que los ratones con VAP-1 enzimáticamente inactivo desarrollan los melanomas más lentamente, y a la vista del vínculo entre VAP-1 y la angiogénesis, también se espera que los compuestos de la invención sean antiangiogénicos y, por lo tanto, tengan utilidad en el tratamiento de cánceres por medio de la inhibición del crecimiento tumoral.

15 Por lo tanto, la invención incluye los compuestos de fórmula (I) anteriores para usar en el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas anteriormente. La invención también incluye el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas anteriormente. La invención incluye además métodos para el tratamiento o prevención de dichas afecciones y enfermedades, que comprenden administrar a un mamífero, incluido el hombre, que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se definió anteriormente.

20 Los métodos delineados en este documento incluyen aquellos en donde el sujeto se identifica como necesitado de un tratamiento determinado particular. La identificación de un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por un método de prueba o diagnóstico).

25 En otros aspectos, los métodos en este documento incluyen aquellos que comprenden además monitorizar la respuesta del sujeto a las administraciones de tratamiento. Tal monitorización puede incluir un muestreo periódico de los tejidos, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. del sujeto como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, el sujeto se preselecciona o identifica como necesitado de dicho tratamiento mediante la evaluación de un marcador o indicador relevantes para la idoneidad de dicho tratamiento.

30 En una realización, la invención proporciona un método para monitorizar el progreso del tratamiento. El método incluye el paso de determinar el nivel de un marcador de diagnóstico (Marcador) (por ejemplo, cualquier diana o tipo de célula delineado en este documento modulado por un compuesto en este documento) o medición de diagnóstico (por ejemplo, pantalla, ensayo) en un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o síntomas del mismo delineados en este documento, en donde al sujeto se le ha administrado una cantidad terapéutica de un compuesto de este documento suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel de Marcador determinado en el método se puede comparar con los niveles conocidos del Marcador en controles normales sanos o en otros pacientes afectados para establecer el estado de la enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, se determina un segundo nivel de Marcador en el sujeto en un momento posterior a la determinación del primer nivel, y los dos niveles se comparan para monitorizar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas realizaciones preferidas, se determina un nivel de Marcador de pretratamiento en el sujeto antes de comenzar el tratamiento según esta invención; este nivel de Marcador previo al tratamiento se puede comparar con el nivel de Marcador en el sujeto después de que comienza el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

40 En determinadas formas de realización del método, se determina un nivel de Marcador o actividad de Marcador en un sujeto al menos una vez. La comparación de los niveles de Marcador, por ejemplo, con otra medición del nivel de marcador obtenida previamente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente o un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia según la invención está teniendo el efecto deseado, y permitir así el ajuste de los niveles de dosificación según corresponda. La determinación de los niveles de Marcador se puede realizar usando cualquier método de ensayo de muestreo/expresión adecuado conocido en la técnica o descrito en este documento. Preferiblemente, se toma una muestra de tejido o fluido primero de un sujeto. Los ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejidos, células de la boca o mejillas y muestras de cabello que contienen raíces. El experto en la materia conocerá otras muestras adecuadas. La determinación de los niveles de proteínas y/o de los niveles de ARNm (es decir, los niveles del Marcador) en la muestra se puede realizar usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, lo que incluye, pero no se limita a, inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radiomarcaje/ensayo, métodos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real y similares.

### Composiciones

55 Una realización actualmente preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para diversos modos de administración. Se apreciará que los compuestos de la invención pueden administrarse junto con un vehículo, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden



convertir en compuestos de fórmula general (I) por reacción con haluros de arilo o heteroarilo (Hal = un átomo de halógeno).

5 Los productos intermedios de fórmula general (Ib) también se pueden reducir (por ejemplo, con, pero no limitado a, níquel Raney y formiato de amonio, o con hierro y ácido acético), para dar diaminas de fórmula general (Id). Los productos intermedios de fórmula general (Id) se pueden convertir en productos intermedios de fórmula general (If) por tratamiento con cloruro de etiloxalilo y posterior hidrólisis y ciclación inducidas por bases. Los productos intermedios de fórmula general (If) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) por reacción con, por ejemplo, aminas para producir amidas. Alternativamente, los productos intermedios de fórmula general (Ig) se pueden preparar a partir de productos intermedios de fórmula general (Id) por ciclación con isotiocianato de alilo y posterior desalilación. Las aminas de fórmula general (Ig) pueden convertirse, por ejemplo, en amidas y uretanos de fórmula general (I) por medios convencionales. Los compuestos de fórmula general (I) también se pueden preparar mediante el acoplamiento de diaminas de fórmula general (Id) con ácidos carboxílicos HO(C=O)WVR3 y la posterior ciclación, por ejemplo, con ácido acético.

10 Opcionalmente, el grupo W-V-R3 se puede construir secuencialmente utilizando química convencional. Si es necesario, se pueden emplear estrategias convencionales de grupos protectores para facilitar la síntesis. Opcionalmente, un compuesto de fórmula (I) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (I) en uno o más pasos sintéticos.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

	Ac	acetilo
20	AcOH	ácido acético
	Aq	acuoso
	Ar	aril
	nBu	n-butilo
	Boc	<i>terciario</i> -butiloxicarbonilo
25	calcd	calculado
	conc	concentrado
	d	día(s)
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
30	DMA	dimetilacetamida
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
	ES <sup>+</sup>	ionización por electropulverización
35	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ex	ejemplo
	h	hora(s)
40	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HBTU	O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio-hexafluorofosfato
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento

	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	Int	producto intermedio
	LCMS	Cromatografía líquida Espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
5	M	Molar
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	[MH] <sup>+</sup>	ión molecular protonado
	min	minuto(s)
10	MS	espectrometría de masas
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	QTOF	Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo
	RP	fase inversa
	RT	temperatura ambiente
15	Rt	tiempo de retención
	sat	saturado
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	UPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
20	UV	ultravioleta
	XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

### Ejemplos y compuestos intermedios

#### *Métodos experimentales*

25 Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se especifique lo contrario. Las reacciones de microondas se realizaron con un reactor de microondas Biotage usando viales de proceso equipados con tapas y septos de aluminio. Las hidrogenaciones se realizaron usando un Thales H-Cube. La cromatografía preparativa de baja presión se realizó utilizando un sistema CombiFlash Companion o sistema Combiflash RF equipados con sílice RediSep o GraceResolv y columnas de fase inversa C18. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó en un sistema Gilson con un detector UV equipado con columnas ACE-5AQ, 100 x 21,20 mm, 5 mm o Phenomenex Synergi Hydro-  
30 RP 80A AXIA, 100 x 21,20 mm, 4 mm. Las fracciones más puras se recogieron, se concentraron y se secaron al vacío. Los compuestos se secaron típicamente en un horno de vacío entre 40°C y 60°C antes del análisis de pureza.

El análisis de los compuestos se realizó por HPLC y LCMS. Los datos de HPLC se recopilaron utilizando un sistema HPLC Agilent 1100 con detector de matriz de diodos y los datos de LCMS se recopilaron utilizando un sistema HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Waters ZQ conectado. El método de cromatografía estándar utilizó una  
35 columna Phenomenex Synergi RP-Hydro (150 x 4,6 mm, 4 µm), un gradiente de 5-100% de MeCN (+ 0,085% TFA) en agua (+0,1% TFA) durante 7 min a 1,5 ml por min y 30°C, con detección a 200-300 nm. El análisis de los compuesto se realizó alternativamente por UPLC usando un sistema Agilent UPLC 1290 Infinity con una columna Kinetex XB RP (100 x 2,1 mm, 1,7 µm), un gradiente de 5-100% de MeCN (+0,085% TFA) en agua (+0,1% TFA) a 0,5 ml por minuto y 40°C, con detección a 200-300 nm o columna Kinetex XB RP (50 x 2,1 mm, 1,7 µm), un gradiente de 5-100% de  
40 MeCN (+0,085% TFA) en agua (+0,1% TFA) a 0,8 ml por min y 40°C, con detección a 200-300 nm.

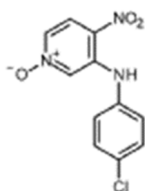
El método de LCMS estándar para los productos intermedios utilizó una columna Phenomenex Synergi RP-Hydro (30 x 4,6 mm, 4 µm), un gradiente de 5-100% de MeCN (+0,085% TFA) en agua (+0,1% TFA) durante 1,75 minutos luego 100% durante 0,75 minutos a 1,5 ml por minuto y 30°C, con detección a 200-300nm). El método estándar de HPLC para los productos intermedios utilizó una columna Zorbax XDB C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 µm), un gradiente de 5-100%

de MeCN (+ 0,085% TFA) en agua (+0,1% TFA) durante 3,0 minutos y luego 100% durante 0,5 minutos a 1,2 ml por minuto y 40°C, con detección a 200-300 nm.

- 5 Se midieron masas exactas usando una fuente de iones por electro pulverización de Waters QTOF y se corrigieron utilizando leucina encefalina como estándares de masa. Los espectros se adquirieron en modo de electro pulverización positivo y/o negativo. El intervalo de masa adquirido fue  $m/z$  100-1000. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO para dar una solución madre 10 mM. Típicamente, se diluyeron 5 ul del stock de DMSO con 495 ul de acetonitrilo y luego se diluyeron adicionalmente con acetonitrilo y agua (1:1) para dar una concentración final de 2 uM. Los valores de masa informados corresponden a la molécula original con un hidrógeno agregado [MH] o con un hidrógeno sustraído [M-H]. Los compuestos preparados se nombraron usando IUPAC.

10 Productos intermedio 1

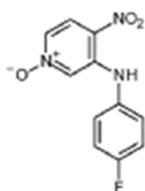
3-[(4-Clorofenil)amino]-4-nitropiridin-1-ilo-1-olato



- 15 Se disolvieron 3-bromo-4-nitropiridina *N*-óxido (15,0 g, 68,5 mmoles) y 4-cloroanilina (26,2 g, 205 mmoles) en EtOH (100 ml) y se calentaron a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y el precipitado se recogió por filtración y se suspendió en EtOH (80 ml) a 60°C durante 2 h para dar el compuesto del título como un sólido naranja (5,68 g, 31,2%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 266,0 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC: Rt 5,45 min, 98,3% de pureza.

Producto intermedio 2

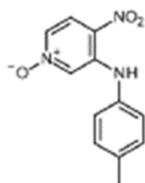
3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-nitropiridin-1-ilo-1-olato



- 20 El producto intermedio 2 se preparó de manera similar al producto intermedio 1, usando 4-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina, para dar el compuesto del título (11,6 g, 40,9%) como un sólido naranja. LCMS (ES<sup>+</sup>): 250,0 [MH]<sup>+</sup>. HPLC: Rt 4,99 min, 100% de pureza.

Producto intermedio 3

3-[(4-Metilfenil)amino]-4-nitropiridin-1-ilo-1-olato

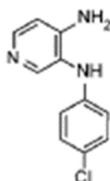


- 25 Se agitó una mezcla de 3-fluoro-4-nitropiridina *N*-óxido (3,25 g, 20,6 mmoles) y *p*-toluidina (5,07 g, 47,3 mmoles) en EtOH (100 ml) durante 16 h. El precipitado se aisló por filtración al vacío para dar el producto del título (4,99 g, 98,9%) como un sólido naranja.

LCMS (ES<sup>+</sup>): 246,1 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC: Rt: 5,61 min, 100% de pureza.



## Producto intermedio 4

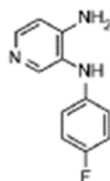
3-*N*-(4-clorofenil)piridina-3,4-diamina

- 5 Se disolvió el producto intermedio 1 (457 mg, 1,72 mmoles) en AcOH (15 ml) y se trató con polvo de hierro (480 mg, 8,60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se vertió en agua (100 ml), se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dejar el compuesto del título como una goma roja (302 mg, 80,0%).

LCMS (ES<sup>+</sup>): 220,1 [MH]<sup>+</sup>.

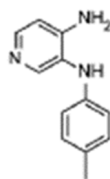
## Producto intermedio 5

- 10 3-*N*-(4-Fluorofenil)piridina-3,4-diamina



- 15 Se suspendieron en EtOH (250 ml) el producto intermedio 2 (7,77 g, 31,2 mmoles) y NH<sub>4</sub>HCO<sub>2</sub> (15,7 g, 249 mmoles) y se añadió níquel Raney (50% en agua, 10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85° C durante 2,5 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre una solución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 M, 200 ml) y EtOAc (200ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5,38 g, 84,9%) como una goma marrón. LCMS (ES<sup>+</sup>): 204,2 [MH]<sup>+</sup>. HPLC: Rt 3,95 min, 99,3% de pureza.

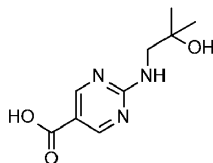
## Producto intermedio 6



- 20 Se preparó el producto intermedio 6 de manera similar al producto intermedio 5 usando el producto intermedio 3 en lugar del producto intermedio 2 para dar el compuesto del título (5,01 g, 87,7%) como un sólido azul pálido. LCMS (ES<sup>+</sup>): 200,1 [MH]<sup>+</sup>. HPLC Rt 4,35 min, 100% de pureza.

## Producto intermedio 7

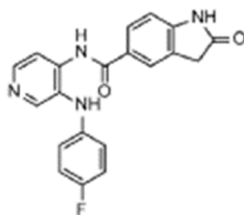
- 25 Ácido 2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]pirimidina-5-carboxílico



- 30 Se agitó una suspensión de ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (1,00 g, 6,31 mmoles), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (374 ul, 6,94 mmoles) y NEt<sub>3</sub> (1,93 ml, 13,9 mmoles) en dioxano (20 ml) a 100°C durante 2 h. El precipitado se eliminó por filtración al vacío y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido rosa pálido (1,30 g, 97,4%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 194,1 [MH-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. UPLC: Rt: 1,30 min, 74,3% de pureza.

## Producto intermedio 8

*N*-{3-[(4-fluorofenil)amino]piridin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida

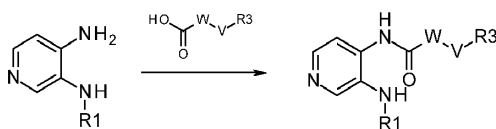


- 5 Se disolvieron ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (200 mg, 1,13 mmoles), el producto intermedio 5 (241 mg, 1,19 mmoles), HATU (644 mg, 1,69 mmoles) y  $\text{NEt}_3$  (392  $\mu\text{l}$ , 2,82 mmoles) en DMF (7,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc (50 ml), y se lavó con agua (40 ml). Se añadió salmuera (40 ml) a la fase orgánica y la mezcla bifásica se filtró para dar el compuesto del título (409 mg, 100%) como un sólido marrón. LCMS ( $\text{ES}^+$ ): 363,1  $[\text{MH}]^+$ . HPLC: Rt 4,23 min, 79,8% de pureza.

## Productos intermedios 9-11

- 10 Los productos intermedios 9-11 se prepararon de manera similar al producto intermedio 8, mediante el acoplamiento de los productos intermedios 5-6 con el ácido carboxílico apropiado; véase la Tabla 1 a continuación.

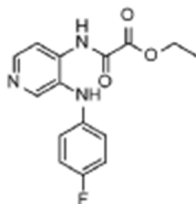
Tabla 1: Acoplamientos de amida



Int	Estructura	Nombre	Intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
9		<i>N</i> -{3-[(4-Fluorofenil)amino]piridin-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida	Del intermedio 5 Sólido marrón Rendimiento 300 mg, 70,0% LCMS ( $\text{ES}^+$ ): 348,1 $[\text{MH}]^+$
10		<i>N</i> -{3-[(4-Fluorofenil)amino]piridin-4-il}-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]pirimidin-5-carboxamida	De los intermedios 5 y 7 Goma naranja Rendimiento 488 mg, bruto LCMS ( $\text{ES}^+$ ): 397,1 $[\text{MH}]^+$
11		2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]- <i>N</i> -{3-[(4-metilfenil)amino]piridin-4-il}pirimidin-5-carboxamida	De los intermedios 6 y 7 Goma naranja Rendimiento 492 mg, bruto LCMS ( $\text{ES}^+$ ): 393,1 $[\text{MH}]^+$

## Producto intermedio 12

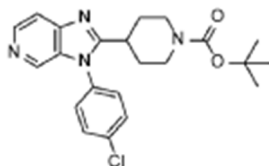
{3-[(4-Fluorofenil)amino]piridin-4-il}carbamoil)formiato de etilo



- 5 Se disolvieron el producto intermedio 5 (300 mg, 1,48 mmoles) y DIPEA (283 ul, 1,62 mmoles) en DCM (20 ml). Se añadió cloruro de etiloxalilo (173 ul, 1,55 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30ml), se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (448 mg, 100%) como una goma marrón. LCMS (ES<sup>+</sup>): 304,1 [MH]<sup>+</sup>.

## Producto intermedio 13

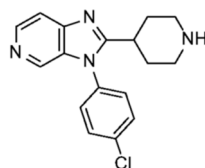
- 10 4-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Se disolvieron el producto intermedio 1 (1,50 g, 5,65 mmoles) y 1-Boc-piperidina-4-carbaldehído (3,61 g, 16,9 mmoles) en EtOH (20 ml) y se trataron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3,93 g, 22,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 140°C en un reactor de microondas durante 45 minutos, después se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1M (100ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido rojo (1,00 g, 42,9%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 413,1 [MH]<sup>+</sup>. HPLC: Rt 5,45 min, 91,5% de pureza.

## Producto intermedio 14

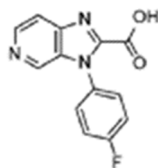
4-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidina



- 20 Se disolvió el producto intermedio 13 (1,00 g, 2,42 mmoles) en DCM (50 ml) y se trató con TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, luego los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1M (50 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (437 mg, 57,7%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 313,1 [MH]<sup>+</sup>. HPLC: Rt 3,25 min, 100% de pureza.

## Producto intermedio 15

Ácido 3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxílico

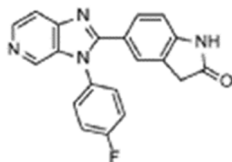


- 30 Se disolvieron el producto intermedio 12 (448 mg, 1,48 mmoles) y LiOH.H<sub>2</sub>O (65,1 mg, 1,55 mmoles) en THF (15 ml) y agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió HCl acuoso (1,0 ml, 1M) y se agitó durante

10 min y los disolventes se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (380 mg, bruto) como un sólido marrón. LCMS (ES<sup>+</sup>): 258,0 [MH]<sup>+</sup>. HPLC: Rt 3,05 min, 91,1% de pureza.

Ejemplo 1

5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



5

Se disolvió el producto intermedio 8 (409 mg, 1,13 mmoles) en AcOH (5 ml) y se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 45 min. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50ml) y se extrajo con DCM (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (44,0 mg, 11,3%) como un sólido blanco. HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O: 345,1151, encontrado 345,1148. HPLC: Rt 3,87 min, 99,7% de pureza.

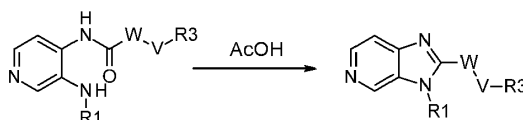
10

Ejemplos 2-4

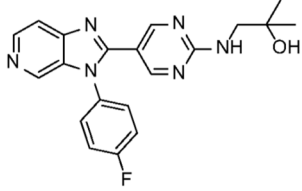
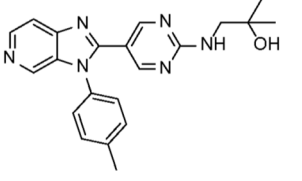
Los Ejemplos 2-4 se prepararon de manera similar al Ejemplo 1, por ciclación mediada por ácido de los productos intermedios 9-11; véase la Tabla 2 a continuación.

15

Tabla 2: Ciclación de productos intermedios 8–11

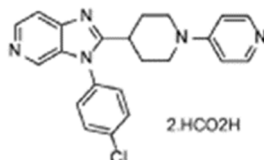


Ejemplo	Estructura	Nombre	Intermedio(s) usados, Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
2		5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol	Del intermedio 9 Sólido crema Rendimiento 28,8 mg, 10,1% HRMS (ES <sup>+</sup> ) calculado para [M+H] de C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>5</sub> : 330,1155, encontrado 330,1148. HPLC: Rt 3,23 min, 99,8% de pureza

3		<p>1-((5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-pirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol</p>	<p>Del intermedio 10</p> <p>Sólido blanquecino</p> <p>Rendimiento 47,0 mg, 10,1%</p> <p>HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O:</p> <p>379,1682, encontrado</p> <p>379,1682.</p> <p>UPLC: Rt 1,90 min, 98,5% de pureza</p>
4		<p>2-Metil-1-((5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-ol</p>	<p>Del intermedio 11</p> <p>Sólido blanquecino</p> <p>Rendimiento 21,0 mg, 4,47%</p> <p>HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O:</p> <p>375,1933, encontrado</p> <p>375,1931.</p> <p>UPLC: Rt 1,99 min, 100% de pureza</p>

## Ejemplo 5

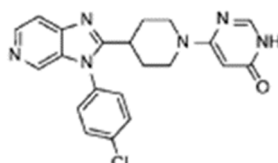
4-{4-[3(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il] piperidin-1-il} piridina; bis (ácido fórmico)



- 5 Se disolvieron el producto intermedio 14 (200 mg, 0,64 mmoles), clorhidrato de 4-cloropiridina (192 mg, 1,28 mmoles) y DIPEA (445 ul, 2,56 mmoles) en DMA (3,0 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos y después a 120° C durante 2,5 h. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1M (50 ml) y extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50,2 mg, 16,3%). HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>22</sub>H<sub>2</sub>ClN<sub>5</sub>: 390,1485, encontrado
- 10 390,1490. HPLC: Rt 4,04 min, 99,4% de pureza.

## Ejemplo 6

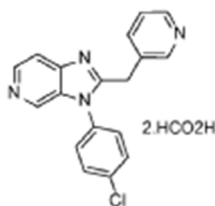
6-{4-[3-(4-Clorofenil)-3H imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-il}-3,4-dihidropirimidin-4-ona



- 15 El Ejemplo 6 se preparó de manera similar al Ejemplo 5, usando 4-cloro-6-hidroxipirimidina en lugar del clorhidrato de 4-cloropiridina, para dar el compuesto del título (62,0 mg, 23,8%) como un sólido blanco. HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O: 407,1387, encontrado 407,1383. HPLC: Rt 4,44 min, 99,5% de pureza.

## Ejemplo 7

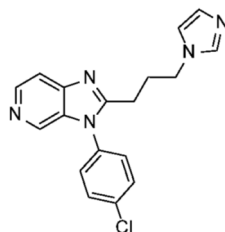
3-[[3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]metil]piridina; bis (ácido fórmico)



- 5 Se suspendieron el producto intermedio 4 (300 mg, 1,37 mmoles) y clorhidrato del ácido 3-piridilacético (308 mg, 1,78 mmoles) en ácido polifosfórico (2,0 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 180°C durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió en agua (50 ml) y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, después se extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35,1 mg, 6,2%). HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>: 321,0907, encontrado 321,0903. HPLC: Rt 3,49 min, 100% de pureza.

## 10 Ejemplo 8

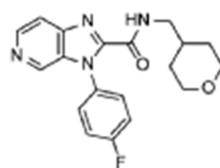
1-{[3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]propil}-1H-imidazol



- 15 El Ejemplo 8 se preparó de manera similar al Ejemplo 7, usando el ácido 4-imidazol-1-ilbutírico en lugar de clorhidrato del ácido 3-piridilacético, para dar el compuesto del título (68,0 mg, 14,7%) como una goma amarilla. HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>: 338,1172, encontrado 338,1167. HPLC: Rt 3,54 min, 98,9% de pureza.

## Ejemplo 9

3-(4-Fluorofenil)-N-(oxan-4-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



- 20 Se disolvieron el producto intermedio 15 (190 mg, 0,74 mmoles), 4-aminometiltetrahidropirano (89,3 mg, 0,78 mmoles), HATU (421 mg, 1,11 mmoles) y NEt<sub>3</sub> (257 ul, 1,85 mmoles) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió en solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (22,8 mg, 8,70%) como un sólido blanquecino. HRMS (ES<sup>+</sup>) calculado para [M+H] de C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 355,1570, encontrado 355,1568. HPLC: Rt 4,24 min, 97,2% de pureza.

**Pruebas biológicas***Ensayos biológicos de los inhibidores de la enzima SSAO*

- 30 Todos los ensayos primarios se realizaron a temperatura ambiente con SSAO humana purificada recombinantemente expresada. La enzima se preparó esencialmente como se describe en Öhman *et al.* (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331). Además, se realizaron ensayos secundarios y de selectividad utilizando SSAO preparada a partir de diversos tejidos o SSAO recombinante de rata purificada. La actividad enzimática se analizó con bencilamina como sustrato midiendo la producción de benzaldehído, utilizando sustrato marcado con <sup>14</sup>C, o utilizando la producción de peróxido de hidrógeno en una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP). Brevemente, los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 10 mM. Mediciones de

dosis-respuesta se analizaron o por la creación de diluciones en serie 1:10 en DMSO para producir una curva de 7 puntos o haciendo diluciones en serie 1:3 en DMSO para producir curvas de 11 puntos. Las concentraciones máximas se ajustaron dependiendo de la potencia de los compuestos y la dilución posterior en el tampón de reacción produjo una concentración final de DMSO  $\leq 2\%$ .

5 Detección de peróxido de hidrógeno:

En una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación con peróxido de hidrógeno de 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina produce resorufina, que es un compuesto altamente fluorescente (Zhou y Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174; Kit de ensayo de Amplex<sup>®</sup> Red Peróxido de hidrógeno/Peroxidasa, Invitrogen A22188). Se preincubaron la enzima y los compuestos en fosfato sódico 50 mM, pH 7,4 en placas de microtitulación de fondo plano durante aproximadamente 15 minutos antes de iniciar la reacción mediante la adición de una mezcla de HRP, bencilamina y reactivo Amplex. La concentración de bencilamina se fijó a una concentración correspondiente a la constante de Michaelis, determinada mediante procedimientos convencionales. Luego se midió la intensidad de fluorescencia en varios puntos de tiempo durante de 1-2 h, excitando a 544 nm y leyendo la emisión a 590 nm. Para el ensayo de la SSAO humana, las concentraciones finales de los reactivos en los pocillos de ensayo fueron: enzima SSAO 1 ug/ml, bencilamina 100 uM, reactivo de Amplex 20 uM, HRP 0,1 U/ml y concentraciones variables del compuesto de ensayo. La inhibición se midió como % de disminución de la señal en comparación con un control sin inhibidor (solo DMSO diluido). La señal de fondo de una muestra que no contenía enzima SSAO se sustrajo de todos los puntos de datos. Los datos se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros y los valores de  $Cl_{50}$  se calcularon utilizando los programas GraphPad Prism 4 o XLfit 4.

20 Detección de aldehídos:

La actividad SSAO se analizó usando bencilamina marcada con <sup>14</sup>C y se analizó midiendo el benzaldehído radioactivo. En una placa optiplate blanca de 96 pocillos (Packard), se preincubaron 20 ul del compuesto de prueba diluido a temperatura ambiente con 20 ul de enzima SSAO durante aproximadamente 15 minutos con agitación continua. Todas las diluciones se hicieron con PBS. La reacción se inició mediante la adición de 20 ul de la solución de sustrato de bencilamina que contenía [<sup>14</sup>C] clorhidrato de bencilamina (CFA589, GE Healthcare). La placa se incubó durante 1 h como anteriormente, después de lo cual la reacción se detuvo por acidificación (10 ul de HCl acuoso 1 M). Luego se añadieron 90 ul de solución Micro Scint-E (Perkin-Elmer) a cada pocillo y la placa se mezcló continuamente durante 15 minutos. La separación de fases se produjo instantáneamente y la actividad se leyó en un contador de centelleo Topcount (Perkin-Elmer). En el pocillo de reacción final, la concentración de SSAO recombinante humana fue de 10 ug/ml. Con el fin de optimizar la sensibilidad, se disminuyó la concentración de sustrato en comparación con el ensayo acoplado HRP para obtener una mayor fracción de producto radiactivo. En el ensayo de SSAO humana, la concentración de bencilamina fue de 40 uM (0,2 uCi/ml). Los datos se analizaron como anteriormente.

35 Todos los compuestos ejemplificados de la invención tuvieron un valor de  $Cl_{50}$  de entre 1 nM y 500 nM en SSAO (véase la Tabla 3 a continuación).

Tabla 3: Actividad inhibitoria de SSAO (A: <50 nM, B: 50-200 nM, C: 200-500 nM)

Compuesto	SSAO $Cl_{50}$ (nM)	Compuesto	SSAO $Cl_{50}$ (nM)	Compuesto	SSAO $Cl_{50}$ (nM)
1	B	4	A	7	C
2	C	5	A	8	C
3	A	6	C	9	C

Ensayo de Herg

Los compuestos de la invención se probaron en cuanto a la inhibición del gen humano relacionado con el gen éter a-go-go (hERG) en un canal K<sup>+</sup> usando la electrofisiología de pinza de parche de IonWorks. Se generaron curvas de concentración-respuesta de 8 puntos en dos ocasiones utilizando diluciones seriadas de 3 veces a partir de la concentración máxima de ensayo (11 uM). Los registros electrofisiológicos se realizaron a partir de una línea celular de pulmón de hámster chino que expresa de manera estable el canal hERG de longitud completa. Las corrientes iónicas de células individuales se midieron en la configuración de pinza de parche perforada (100 ug/ml de anfotericina) a temperatura ambiente utilizando un instrumento Quattro de IonWorks. La solución interna contenía KCl 140 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, EGTA 1 mM y HEPES 20 mM y se tamponó a pH 7,3. La solución externa contenía NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,9 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 8 mM y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5 mM, y se tamponó a pH 7,3. Las células se sujetaron a un potencial de retención de 70 mV durante 30 segundos y luego se elevaron a +40 mV durante 1 segundo. Esto fue seguido por un paso de hiperpolarización de 1 segundo a 30 mV para evocar la corriente de cola de hERG. Esta secuencia se repitió 5 veces a una frecuencia de 0,25 Hz. Las corrientes se midieron a partir de la etapa de cola

## ES 2 744 548 T3

en el 5° pulso, y se referenció a la corriente de mantenimiento. Los compuestos se incubaron durante 6-7 minutos antes de una segunda medición de la señal hERG usando un tren de pulsos idéntico. Se requirió un mínimo de 17 células para cada ajuste de curva pCI50. Se usó un compuesto de control (quinidina) (véase la Tabla 4 a continuación).

Tabla 4: hERG CI50 (A: >10 $\mu$ M, B: 1-10 $\mu$ M, C: 0,01M-1 $\mu$ M)

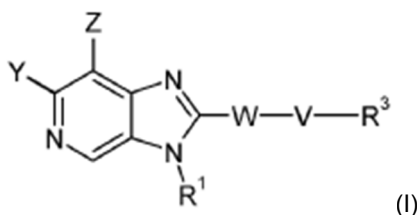
Compuesto	hERG CI50	Compuesto	hERG CI50
3	A	5	C

5



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



en donde:

5 Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o -alcoxilo C<sub>1-4</sub>;

Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; en donde

R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup> R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, o

15 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo-C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>; y en donde

el grupo -WVR<sup>3</sup> se selecciona de cualquiera de los grupos (i) - (iv):

20 (i) W es un sistema de anillo heteroarilo [6,5], [5,6] o [6,6] que comprende un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros fusionado a un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros, estando el sistema de anillo condensado opcionalmente sustituido en uno o ambos anillos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y

V es un enlace directo, y

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

25 (ii) W es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y

V es -NR<sup>6</sup>-, y

30 R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, oxo y NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>;

(iii) W es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,

35 V es un enlace directo, y

R<sup>3</sup> es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

40 (iv) W es un enlace directo, V es un grupo seleccionado de \*\*-(C=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CONR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, \*\*-NR<sup>6</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, \*\*-NR<sup>6</sup>C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde el enlace marcado \*\* está conectado al resto de la molécula, o alquilenno-C<sub>1-4</sub>, en donde uno cualquiera de los grupos -(CH<sub>2</sub>)-, incluyendo el grupo alquilenno C<sub>1-4</sub>, el grupo está opcionalmente sustituido con

halógeno, y en donde cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileo C<sub>1-4</sub> puede reemplazarse con -O- o -N(R<sup>6</sup>)-, y

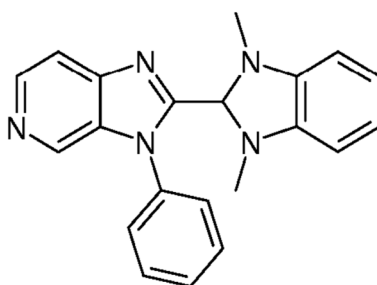
n es 0, 1, 2, 3 o 4

R<sup>3</sup> se selecciona de:

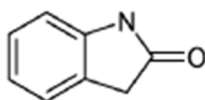
- 5 un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub> y NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>; o

- 10 un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 3-7 miembros, un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6C</sup>(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> y -NR<sup>6S</sup>(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

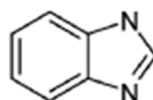
siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:



- 15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (i) en donde W es un sistema de anillo heteroarilo [6,5] formado fusionando fenilo y pirrolidinilo o imidazolilo y en donde cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido como se establece en la reivindicación 1, preferiblemente en donde -WVR<sup>3</sup> es como se definió en el grupo (i) y W tiene la fórmula A1 o A2:



(A1)



(A2)

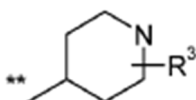
- 20 en donde W está opcionalmente sustituido en cualquier anillo como se establece en la reivindicación 1, y en donde W está directamente conectado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono en el anillo de fenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (ii), y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (ii), y R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

- 25 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (iii), y W es un anillo seleccionado de piperidina, morfina, pirrolidina y piperazina, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece en la reivindicación 1.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (iii), o según la reivindicación 6, en donde -WVR<sup>3</sup> es:



30

en donde el enlace marcado \*\* está directamente conectado al resto de la molécula.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (iii), o según una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en donde R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridilo y pirimidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (iv), en donde V se selecciona de uno cualquiera de -CONR<sup>6</sup>-, -CONR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)-, NR<sup>6</sup>C(O)-, -NR<sup>6</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)-, -NR<sup>6</sup>C(O)O-, -NR<sup>6</sup>C(O)O-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde -WVR<sup>3</sup> es como se define en el grupo (iv) o según la reivindicación 9, en donde R<sup>3</sup> es un grupo seleccionado de fenilo, imidazolilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo y piperazinilo, y uno de cuyos anillos está opcionalmente sustituido según la reivindicación 1.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde
- (i) Y es hidrógeno
- (ii) Z es hidrógeno; y/o
- (iii) R<sup>6</sup> es hidrógeno.
11. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol;
- 1-({5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-il}amino)-2-metilpropan-2-ol;
- 2-Metil-1-({5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol;
- 4-{4-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-il}piridina; bis(ácido fórmico);
- 6-{4[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-il}-3,4-dihidropirimidin-4-ona;
- 3-{{3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}metil}piridina;
- 1-{3-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]propil}-1H-imidazol; y
- 3-(4-Fluorofenil)-N-(oxan-4-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamida
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y uno o más excipientes adecuados.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de la inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmune o autoinmune, o la inhibición del crecimiento tumoral.
14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en donde la inflamación o enfermedad inflamatoria o trastorno inmune o autoinmune es artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la inflamación del intestino (incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una enfermedad inflamatoria pulmonar (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda), una enfermedad fibrótica (incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerosis sistémica (esclerodermia)), una enfermedad inflamatoria de la piel (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), una enfermedad inflamatoria del ojo (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, uveítis y retinopatía diabética), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, una afección inflamatoria y/o autoinmune del hígado (incluyendo hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad alcohólica hepática, colangitis esclerosante y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o sus complicaciones, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica (incluyendo accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperfusión) o infarto de miocardio y/o sus complicaciones, o epilepsia.
15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en donde el tratamiento es de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide, osteoartritis, fibrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Sjogren, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria intestinal, o demencia vascular.