

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 824**

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/GB2015/052690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042331**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2015 E 15770604 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3194388**

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

30 Prioridad:

17.09.2014 GB 201416446

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

03.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ESPENSEN, MAX;
PATIENT, LEE y
SAVORY, EDWARD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 745 824 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

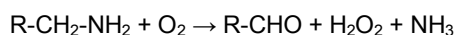
Inhibidores de SSAO derivados de imidazo[4,5-c]piridina

Campo de la invención

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

Técnica anterior

10 La actividad de amino oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) es una actividad enzimática expresada por la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1) o la 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. Miembros de esta familia de enzimas son sensibles a la inhibición por semicarbazida y utilizan ion cúprico y cofactor de topa quinona derivada de proteína (TPQ) en la desaminación oxidativa de aminas primarias a aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco de acuerdo con la siguiente reacción:



20 Sustratos conocidos para SSAO humana incluyen metilamina endógena y aminoacetona así como algunas aminas xenobióticas tales como bencilamina [Lyles, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996, 28, 259-274; Klinman, *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 131-137; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315]. En analogía con otras amino oxidasas que contienen cobre, el análisis de secuencias y determinación de estructuras de ADN sugiere que la SSAO humana de unión a tejidos es una glicoproteína homodimérica que consiste en dos subunidades de 90-100 kDa fijadas a la membrana plasmática por un único dominio con segmento transmembrana N-terminal [Morris et al., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 9388-9392; Smith et al., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 17-27; Airene et al., *Protein Science* 2005, 14, 1964-1974; Jakobsson et al., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2005, 61 (Pt 11), 1550-1562].

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

40 El papel fisiológico preciso de esta abundante enzima aún no se ha determinado completamente, pero al parecer la SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y regulación celular. Por ejemplo, recientes hallazgos sugieren que la 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 adipocitos [Fontana et al., *Biochem. J.* 2001, 356, 769-777; Mercier et al., *Biochem. J.* 2001, 358, 335-342]. Además, se ha mostrado que la SSAO está involucrada en procesos inflamatorios donde actúa como una proteína de adhesión para leucocitos [Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, en *"Adhesion Molecules: Functions and Inhibition"* K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251], y también podría jugar un papel en el desarrollo y mantenimiento de la matriz de tejido conjuntivo [Langford et al., *Cardiovasc. Toxicol.* 2002, 2(2), 141-150; Gokturk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 1921-1928]. Más aun, se ha descubierto recientemente una conexión entre la SSAO y la angiogénesis [Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935], y en base a esta vinculación se espera que los inhibidores de la SSAO tengan un efecto antiangiogénico.

50 Varios estudios en humanos han demostrado que la actividad de la SSAO en plasma sanguíneo es elevada en condiciones tales como falla 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; Kurkijärvi 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 que subyacen en estas alteraciones de actividad enzimática no están claros. Se ha sugerido que los aldehídos reactivos y peróxido de hidrógeno producidos por amina oxidasas endógenas

contribuyen al avance de las 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]. Más aun, la actividad enzimática de la SSAO está involucrada en el proceso de extravasación de leucocitos en los sitios de inflamación donde se ha mostrado que la SSAO se expresa fuertemente en el endotelio vascular [Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]. Por consiguiente, se ha sugerido que la inhibición de la 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 WO2007146188 enseña que bloquear la actividad de la SSAO inhibe el reclutamiento de leucocitos, reduce la respuesta inflamatoria y se espera que sea beneficioso en la prevención y tratamiento de convulsiones, por ejemplo, en epilepsia.

O'Rourke et al (J Neural Transm. 2007; 114(6):845-9) examinó el potencial de inhibidores de la SSAO en enfermedades neurológicas que han demostrado previamente la eficacia de la inhibición de la SSAO en un modelo de accidente cardiovascular de rata. Un inhibidor de la SSAO se evalúa en encefalomiелitis autoinmune experimental recurrente-remite (EAE), un modelo de ratón que comparte muchas características con esclerosis múltiple humana. Los datos demuestran el beneficio clínico potencial de terapia anti-SSAO de pequeñas moléculas en este modelo y, por lo tanto, en el tratamiento de esclerosis múltiple humana.

Los animales con inactivación de la SSAO son abiertamente fenotípicamente normales pero exhiben una disminución marcada en las respuestas inflamatorias evocadas en respuesta a varios estímulos inflamatorios [Stolen et al., *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]. Además, el antagonismo de esta función en animales salvajes en múltiples modelos de animales de enfermedad humana (por ejemplo, inflamación de patas inducida por carragenina, colitis inducida por oxazolona, inflamación de pulmones inducida por lipopolisacáridos, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxina) mediante el uso de anticuerpos y/o pequeñas moléculas ha mostrado ser protector al reducir la infiltración de leucocitos, reducir la gravedad del fenotipo de enfermedad y reducir los niveles de citoquinas y quimioquinas inflamatorias [Kirton et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, en "*Adhesion Molecules: Functions and Inhibition*" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251; Noda et al., *FASEB J.* 2008 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935]. Esta protección antiinflamatoria parece ser proporcionada en un amplio rango de modelos inflamatorios, todos con mecanismos causantes independientes, más que restringirse a una enfermedad o modelo de enfermedad en particular. Esto sugeriría que la SSAO puede ser un punto nodal clave para la regulación de la respuesta inflamatoria, y por lo tanto es probable que los inhibidores de la SSAO sean fármacos antiinflamatorios eficaces en un amplio rango de enfermedades humanas. La VAP-1 también ha sido implicada en el avance y mantenimiento de enfermedades fibróticas, incluidas las del hígado y pulmón. Weston y Adams (J Neural Transm. 2011, 118(7), 1055-64) han resumido los datos experimentales que implican la VAP-1 en fibrosis hepática y Weston et al (EASL Poster 2010) informaron que el bloqueo de la VAP-1 aceleró la resolución de fibrosis inducida por tetracloruro de carbono. Además, la VAP-1 ha sido implicada en la inflamación del pulmón (por ejemplo, Singh et al., 2003, *Virchows Arch* 442:491-495), sugiriendo que los bloqueadores de la VAP-1 reducirían la inflamación de los pulmones y, por lo tanto, serían beneficiosos para el tratamiento de fibrosis quística al tratar los aspectos profibróticos y proinflamatorios de la enfermedad.

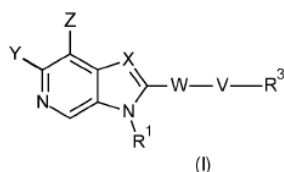
La SSAO (VAP-1) está regulada hacia arriba en cáncer gástrico y se ha identificado en la vasculatura de tumores de melanoma, hepatoma y tumores de la cabeza y el cuello de humanos (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), *J Immunol* 160, 3978-88.; Irljala H, Salmi M, Alanen K, Grénman R, Jalkanen 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 mostrado que los ratones que portan VAP-1 enzimáticamente inactivo tienen un crecimiento de melanomas más lento, y tienen una cantidad y diámetro de vasos sanguíneos de tumores reducidos. El crecimiento reducido de estos tumores también se reflejó en la infiltración reducida (en 60-70%) de células mieloides supresoras. De modo alentador la deficiencia de VAP-1 no tuvo efecto en la formación de vasos o linfática en tejido normal.

Pequeñas moléculas de diferentes clases estructurales se han divulgado previamente como inhibidores de la SSAO, por ejemplo en el documento WO 02/38153 (derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina), en el documento WO 03/006003 (derivados de 2-indanilhidrazina), en el documento WO 2005/014530 (compuestos de alihidrazina e hidroxilamina (aminooxi)) y en el documento WO 2007/120528 (compuestos de alilamino). Inhibidores de la SSAO adicionales se divulgan en los documentos WO2013/037411 y WO2013/038189.

La solicitud de patente PCT/US2012/066153 (publicada como WO2013/078254) divulga compuestos aparentemente útiles como inhibidores de serina/treonina proteína quinasas. Los compuestos se relacionan estructuralmente con los compuestos reivindicados y tienen un sistema de anillo heteroarilo bicíclico sustituido por un sustituyente de fenilciclobutanoamina.

La invención descrita en la presente memoria se refiere a una nueva clase de inhibidores de la SSAO con características biológicas, farmacológicas y farmacocinéticas que las hacen adecuadas para su uso como agentes profilácticos o terapéuticos en un amplio rango de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunes humanos. Esta capacidad terapéutica está diseñada para bloquear la acción de la enzima SSAO, reduciendo los niveles de productos enzimáticos pro-inflamatorios (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco), disminuyendo a la vez la capacidad adhesiva de células inmunes y, por consiguiente, su activación y final extravasación. Las enfermedades donde se espera que dicha actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades donde las células inmunes juegan un papel prominente en el inicio, mantenimiento o resolución de la patología, tal como esclerosis múltiple, artritis y vasculitis.

5 Nuestra Solicitud de Patente Internacional pendiente conjuntamente con la presente No. PCT/GB2014/050765 (publicada como WO2014/140592) se refiere a inhibidores de la SSAO de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos:



en donde:

15 Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -NH-halo-alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄ o -NH-halo-alquilo C₁₋₄;

20 R¹ es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros, -OR⁵, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ y -NR⁶S(O)₂R⁵; en donde

R^{4A}, R^{4B} R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄, o

25 R^{4A} y R^{4B} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo amino cíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -NH-halo-alquilo C₁₋₄;

X es -N=;

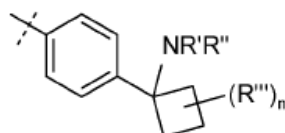
30 W es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo o imidazolilo, cualquiera de estos anillos siendo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, -OR⁵, -NR^{7A}R^{7B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{7A}R^{7B} y -NR⁶S(O)₂R⁵;

R^{7A} y R^{7B} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄.

35 V se selecciona de un enlace, -O-, -N(R⁶)-, -(C=O)-, -CONR⁶-, -NR⁶C(O)- o -alquileno C₁₋₄, en donde el grupo alquileno C₁₋₄ se sustituye opcionalmente por halógeno, y en donde cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileno C₁₋₄ puede reemplazarse por -O- o -N(R⁶)-;

40 R³ se selecciona de hidrógeno, -alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -N R⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)N R^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} y -NR⁶S(O)₂R⁵;

siempre que los grupos WVR³ y/o R¹ no sean:



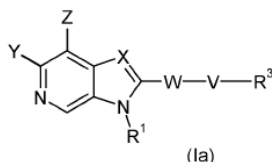
en donde

n es 0, 1 o 2;

R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -(C=O)-alquilo C₁-C₆ y -(C=O)OC(CH₃)₃; y

R''' es H, OH o alquilo C₁-C₆.

- 5 Nuestra Solicitud de Patente Internacional pendiente conjuntamente con la presente No. PCT/GB2014/050765 se refiere también a inhibidores de la SSAO de la fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos:



en donde:

- 10 Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -NH-halo-alquilo C₁₋₄ o alcoxi-C₁₋₄;

Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄ o -NH-halo-alquilo C₁₋₄;

- 15 R¹ es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, -OR⁵, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ y -NR⁶S(O)₂R⁵; en donde

R^{4A}, R^{4B} R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄ o

- 20 R^{4A} y R^{4B} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo amino cíclico de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -NH-halo-alquilo C₁₋₄;

X es -N=;

- 25 W es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, -OR⁵, -NR^{7A}R^{7B}, -N R⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{7A}R^{7B} y -NR⁶S(O)₂R⁵;

R^{7A} y R^{7B} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo C₁₋₄.

V se selecciona de un enlace, -O-, -N(R⁶)-, -(C=O)-, -CONR⁶-, -NR⁶C(O)- o alquileno C₁₋₄, en donde el grupo alquileno C₁₋₄ se sustituye opcionalmente por halógeno, y en donde cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquileno C₁₋₄ puede reemplazarse por -O- o -N(R⁶)-;

- 30 R³ es hidrógeno, o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros seleccionado de ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} y -NR⁶S(O)₂R⁵.

35 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos específicos que se encuentran dentro de la divulgación general del documento PCT/GB2014/050765, pero no se ejemplifican específicamente en él. Los compuestos presentes tienen las utilidades divulgadas en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

- 40 De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

4-{5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}morfolina;

4-{5-[3-(2,4-Difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;

5-[3-(2,4-Difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)pirimidin-2-amina;

- N,N*-Dietil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
- N,N*-Dietil-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
- N,N*-Dietil-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
- N,N*-Dietil-5-[3-(5-metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
- 5 4-{5-[3-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
- 4-{5-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
- 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina;
- 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina;
- 4-{5-[3-(5-Cloropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
- 10 4-{4-Metil-5-[3-(5-metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}morfolina;
- 4-{5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
- 5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina;
- 4-{5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}tiomorfolina;
- N*-Ciclopropil-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
- 15 5-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)piridina;
- 2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina;
- 5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;
- 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;
- N*-Ciclopropil-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
- 20 *N*-Ciclopropil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
- 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina
- 5-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
- 5-[3-(5-Metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
- 5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
- 25 4- {4-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina;
- 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
- 4- {4-[3-(5-Metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina;
- 2-Metil-5-{2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}piridina;
- 5- {2-[2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina;
- 30 4- {3-Fluoro-4-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina;
- 5- {2-[3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina;
- N*-{4-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}oxan-4-amina;
- 5-Metil-2-{2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}piridina;
- 5- {2-[4-(4-Fluoropiperidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina;
- 35 2-Cloro-5-[3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina
- 2-Cloro-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se espera que los compuestos de la invención puedan prepararse en la forma de hidratos y solvatos. Toda referencia en la presente memoria, incluidas las reivindicaciones de la presente memoria, a "compuestos a los cuales se refiere la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos" y similares, incluye referencia a sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos. El término "solvato" se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos individuales de la invención pueden existir en forma amorfa y/o varias formas polimórficas y pueden obtenerse en diferentes hábitos cristalinos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluidas las reivindicaciones de la presente memoria, a "compuestos a los cuales se refiere la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos" y similares, incluye referencia a compuestos independientemente de su forma amorfa o polimórfica.

Definiciones

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

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "compuesto de la invención" se refiere a los 39 compuestos enumerados anteriormente, e incluye sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

"Farmacéuticamente aceptable" significa ser útil para preparar una composición farmacéutica que sea en general segura, no tóxica ni biológicamente o de otro modo indeseable e incluya ser útil para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Tratamiento" tal como se usa en la presente memoria incluye profilaxis del trastorno o afección mencionados o mejora o eliminación del trastorno una vez que ha sido establecido.

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

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado también abarcaría todas las sales, hidratos, solvatos, N-óxidos y profármacos de los mismos. Además, una fórmula o nombre químico dado abarca todas las formas tautoméricas y estereoisoméricas del mismo. Los tautómeros incluyen 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 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 las mismas.

Los compuestos de la invención pueden usarse como tales o, cuando sea apropiado, como sales farmacológicamente aceptables (sales de adición de ácido o base) de los mismos. Las sales farmacológicamente aceptables mencionadas a continuación pretenden comprender las formas de sal de adición de base y de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos son capaces de formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables al tratar la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos ejemplares incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido 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 aminos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina. El término sal de adición tal como se utiliza en la presente memoria también comprende solvatos que los compuestos y sales de los mismos son capaces de formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en terapia. Los compuestos como se definieron anteriormente son útiles como inhibidores de actividad de la SSAO. Como tales, son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones y enfermedades en las cuales la inhibición de la actividad de la SSAO es beneficiosa. Más específicamente, son útiles para el tratamiento o la prevención de inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes o autoinmunes o inhibición del crecimiento tumoral.

En particular, se cree que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriática), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la inflamación intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis

ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una enfermedad inflamatoria pulmonar (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de distrés respiratorio agudo), 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 de los ojos (incluyendo degeneración macular asociada 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 hepática alcohólica, colangitis esclerosante y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o sus complicaciones, falla cardíaca crónica, falla cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica (incluyendo accidente cerebrovascular e isquemia-lesión por reperfusión) o infarto del miocardio y/o sus complicaciones o epilepsia.

En una realización, se cree que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención 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 y demencia vascular.

En vista de la evidencia citada en la introducción anterior de que la VAP1 está regulada hacia arriba en varios cánceres, incluyendo cáncer gástrico, melanoma, hepatoma y tumores de la cabeza y cuello y que los ratones que portan VAP-1 enzimáticamente inactiva tienen un crecimiento de melanomas más lento, y en vista de la vinculación entre la VAP1 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 mediante la inhibición del crecimiento tumoral.

La invención, por lo tanto, incluye los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de las afecciones y enfermedades antemencionadas. La invención también incluye el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las afecciones y enfermedades antemencionadas. Más aun, la invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención de dichas afecciones y enfermedades, comprendiendo administrar a un mamífero, incluyendo un hombre, que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se definió anteriormente.

Los métodos delineados en la presente memoria incluyen aquellos en los que el sujeto se identifica como en necesidad de un tratamiento establecido particular. Identificar un sujeto que necesita dicho tratamiento puede depender del criterio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un método de prueba o diagnóstico).

En otros aspectos, los métodos en la presente memoria incluyen los que comprenden además monitorear la respuesta del sujeto a las administraciones del tratamiento. Dicho monitoreo puede incluir muestreo periódico de tejido, fluidos, especímenes, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. del sujeto como marcadores o indicadores del régimen del tratamiento. En otros métodos, el sujeto es preseleccionado o identificado como que necesita dicho tratamiento por evaluación para un marcador o indicador relevante de adecuación para dicho tratamiento.

En una realización, la invención proporciona un método para monitorear el avance del tratamiento. El método incluye el paso de determinar un nivel de marcador diagnóstico (Marcador) (por ejemplo, cualquier objetivo o tipo de célula delineado en la presente memoria modulado por un compuesto en la presente memoria) o medición diagnóstica (por ejemplo, detección, ensayo) en un sujeto que sufre de o es susceptible a un trastorno o síntoma del mismo delineado en la presente memoria, en el cual al sujeto se le ha administrado una cantidad terapéutica de un compuesto en la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel de Marcador determinado en el método puede compararse con niveles conocidos de Marcador en controles normales saludables o en otros pacientes afectados para establecer el estado de enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, un segundo nivel de Marcador en el sujeto se determina en un punto de tiempo posterior que la determinación del primer nivel y los dos niveles se comparan para monitorear el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas realizaciones preferidas, un nivel de pre-tratamiento del Marcador en el sujeto se determina antes del comienzo del tratamiento de acuerdo con esta invención; este nivel de pre-tratamiento del Marcador puede compararse entonces con el nivel del Marcador en el sujeto después de que comienza el tratamiento para determinar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones del método, un nivel del Marcador o actividad del Marcador en un sujeto se determina al menos una vez. La comparación de los niveles del Marcador, por ejemplo, con otra medición del nivel del Marcador obtenido previamente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente o un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia de acuerdo con la invención tiene el efecto deseado y permitir así el ajuste de los niveles de dosificación según corresponda. La determinación de los niveles del Marcador puede realizarse usando cualquier método de ensayo de muestreo/expresión adecuado conocido en la técnica o descrito en la presente memoria. Preferiblemente, primero se retira una muestra de tejido o fluido de un sujeto. Ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejillas, y muestras de pelo que contengan raíces. Un experto en la técnica reconocerá otras muestras adecuadas. La determinación de niveles de proteína y/o niveles de ARNm (por

ejemplo, niveles de Marcador) en la muestra puede realizarse usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, incluyendo, a modo no taxativo, inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radioetiquetado/ensayo, métodos de inmunotransferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real y similares.

Composiciones

- 5 Una realización actualmente preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para el uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para varios modos de administración. Se apreciará que los compuestos de la invención pueden administrarse junto con un portador, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por una vía adecuada, preferiblemente por administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), sublingual, transdérmica, intratecal, transmucosa o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

10 Otras formulaciones pueden estar presentes de manera conveniente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Las formulaciones farmacéuticas se preparan en general al mezclar la sustancia activa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales. Ejemplos de excipientes son agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón de sodio, fosfato hidrogenado de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal y similares. Dichas formulaciones también pueden contener otros agentes farmacológicamente activos y aditivos convencionales, tales como estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, agentes saborizantes, soluciones amortiguadoras y similares. En general, la cantidad de compuestos activos está entre 0,1-95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0,2-20% en peso en preparaciones para uso parenteral y más preferiblemente entre 1-50% en peso en preparaciones para administración oral.

15 Las formulaciones pueden prepararse adicionalmente por métodos conocidos tales como granulación, compresión, microencapsulación, revestimiento por pulverización, etc. Las formulaciones pueden prepararse por métodos convencionales en la forma de dosificación de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas pueden prepararse al disolver o suspender la sustancia activa en agua u otros vehículos adecuados. Los comprimidos y gránulos pueden estar revestidos de manera convencional. Para mantener las concentraciones en plasma terapéuticamente eficaces por períodos de tiempo extendidos, los compuestos de la invención pueden incorporarse en formulaciones de liberación lenta.

25 El nivel y frecuencia de dosis de dosificación del compuesto específico variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la potencia del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad del paciente, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, gravedad de la afección a tratar y el paciente que se somete a terapia. La dosificación diaria podría, por ejemplo, variar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, administrada sola o multiplicada en dosis, por ejemplo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg por kilo de peso corporal cada una. Normalmente, dicha dosificación se brinda oralmente pero también puede elegirse la administración parenteral.

Preparación de los compuestos de la invención

- 40 Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
Aq	acuoso
Ar	arilo
nBu	<i>n</i> -butilo
Boc	butiloxicarbonilo <i>terciario</i>
calcd	calculado
conc	concentrado
d	día(s)
DCM	diclorometano

DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ES ⁺	ionización por electropulverización
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej	Ejemplo
h	hora(s)
HATU	O-(7-azabenzotazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
HBTU	O-benzotriazol- <i>N,N,N,N</i> -tetrametil-uronio-hexafluorofosfato
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Int	Compuesto intermedio
LCMS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
M	molar
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
[MH] ⁺	ión molecular protonado
min	minuto(s)
MS	Espectrometría de masas
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
QTOF	Espectrómetro de masas cuadrupolo con tiempo de vuelo
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
sat	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía líquida de ultra alta eficacia
UV	Ultravioleta
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Ejemplos y compuestos intermedios

Métodos experimentales

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

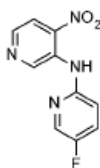
El análisis del compuesto se realizó por HPLC y LCMS. Los datos de HPLC se recogieron usando un sistema Agilent 1100 HPLC con detector de arreglo de diodos y los datos de LCMS se recogieron usando un sistema Agilent 1100 HPLC con un espectrómetro de masas Waters ZQ conectado. El método de cromatografía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

El método LCMS estándar para los compuestos intermedios utilizó una columna Phenomenex Synergi RP-Hydro (30 x 4,6mm, 4µm), un gradiente de 5-100% MeCN (+0,085% TFA) en agua (+0,1 % TFA) durante 1,75min luego 100% durante 0,75 min a 1,5mL por min y 30°C, con detección a 200-300nm. El método HPLC estándar para los compuestos intermedios utilizó una columna Zorbax XDB C18 (50 x 4,6mm, 1,8µm), un gradiente de 5-100% MeCN (+0,085% TFA) en agua (+0,1 % TFA) durante 3,0min luego 100% durante 0,5min a 1,2mL por min y 40°C, con detección a 200-300nm.

Las masas precisas se midieron usando un QTOF Waters con ionización por electropulverización y se corrigieron usando calibración interna con Leucina Encefalina. Los espectros se adquirieron en modo de electropulverización positiva y/o negativa. El rango de masa adquirido fue m/z 100-1000. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO para proporcionar una solución concentrada de 10mM. Típicamente se diluyeron 5µL de las soluciones concentradas de DMSO con 495µL de acetonitrilo y luego se diluyeron adicionalmente con acetonitrilo y agua (1:1) para proporcionar una concentración final de 2µM. Los valores de masa informados corresponden a la molécula base con un hidrógeno agregado [MH] o con un hidrógeno sustraído [M-H]. Los compuestos preparados se nombraron usando IUPAC.

35 Compuesto intermedio 1

5-Fluoro-N-(4-nitropiridin-3-il)piridin-2-amina

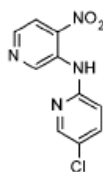


Se agregó en porciones NaH (60% dispersión en aceite mineral, 1,08g, 27,1 mmol) a una solución de 2-amino-5-fluoropiridina (3,04g, 27,1 mmol) en THF (60mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30min. Se agregó una solución de 3-fluoro-4-nitropiridina (3,50g, 24,6mmol) en THF (10mL) y la mezcla resultante se agitó durante 16h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (40mL) y agua (40mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (40mL), se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título (1,76g, 30,6%) como un sólido rojo.

LCMS (ES⁺): 235,0 [M+H]⁺. HPLC: Tr 5,51 min, 100% de pureza.

45 Compuesto intermedio 2

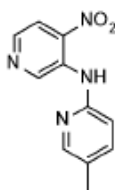
N-(5-Cloropiridin-2-il)-4-nitropiridin-3-amina



El compuesto intermedio 2 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 1, usando 2-amino-5-cloropiridina en lugar de 2-amino-5-fluoropiridina, para proporcionar el compuesto del título (1,24g, 28,1 %) como un sólido naranja. LCMS (ES⁺): 251,0 [MH]⁺. HPLC: Tr 5,92min, 92,7% de pureza.

5 Compuesto intermedio 3

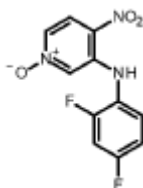
N-(5-Metilpiridin-2-il)-4-nitropiridin-3-amina



10 El compuesto intermedio 3 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 1, usando 2-amino-5-metilpiridina en lugar de 2-amino-5-fluoropiridina, para proporcionar el compuesto del título (1,25g, 30,9%) como un sólido rojo. LCMS (ES⁺): 231,1 [MH]⁺. HPLC: Tr 4,43min, 80,3% de pureza.

Compuesto intermedio 4

3-[(2,4-Difluorofenil)amino]-4-nitropiridin-1-óxido

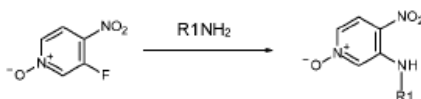


15 Se agitó una mezcla de *N*-óxido de 3-fluoro-4-nitropiridina (2,00g, 12,7mmol) y 2,4-difluoroanilina (2,96mL, 29,1 mmol) en EtOH (60mL) a 70°C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA y el precipitado se aisló mediante filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,16g, 63,9%) como un sólido amarillo. LCMS (ES⁺): 268,0 [M+H]⁺. HPLC: Tr: 5,14min, 99,3% de pureza.

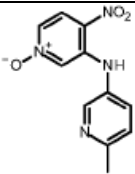
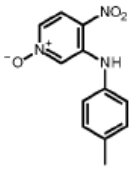
Compuestos intermedios 5-7

20 Los compuestos intermedios 5-7 se prepararon de manera similar al compuesto intermedio 4, mediante el acoplamiento de *N*-óxido de 3-fluoro-4-nitropiridina con la anilina apropiada; ver la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Formación SnAr de anilinas

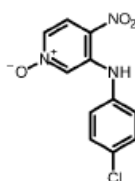


Int	Estructura	Nombre	Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
5		3-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-4-nitropiridin-1-óxido	Sólido naranja Rendimiento 1,52g, 91,5% LCMS (ES ⁺): 264,0 [MH] ⁺ HPLC: Tr 5,63min, 99,5% de pureza.

6		3-[(6-Metilpiridin-3-il)amino]-4-nitropiridin-1-io-1-olato	Sólido naranja Rendimiento 4,97g, 79,7% LCMS (ES ⁺): 247,0 [MH] ⁺ HPLC: Tr 2,92min, 78,9% de pureza.
7		3-[(4-Metilfenil)amino]-4-nitropiridin-1-io-1-olato	Sólido naranja Rendimiento 4,99g, 98,9% LCMS (ES ⁺): 246,1 [MH] ⁺ HPLC: Tr 5,61 min, 100% de pureza.

Compuesto intermedio 8

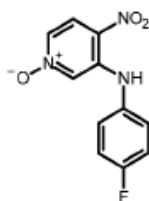
3-[(4-Clorofenil)amino]-4-nitropyridin-1-ium-1-olato



- 5 Se disolvieron N-óxido de 3-bromo-4-nitropiridina (10,0g, 45,7mmol) y 4-cloroanilina (17,5g, 137mmol) en EtOH (100mL) y se calentaron hasta alcanzar 60°C durante 18h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (2,83g, 23,3%). LCMS (ES⁺): 266,0 [MH]⁺. HPLC: Tr 5,52min, 100% de pureza.

Compuesto intermedio 9

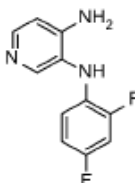
3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-nitropyridin-1-ium-1-olato



- 10 El compuesto intermedio 9 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 8, usando 4-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina, para proporcionar el compuesto del título (10,4g, 45,7%) como un sólido naranja. LCMS (ES⁺): 250,0 [MH]⁺. HPLC: Tr 5,15min, 99,5% de pureza.

Compuesto intermedio 10

- 15 3-N-(2,4-Difluorofenil)piridina-3,4-diamina

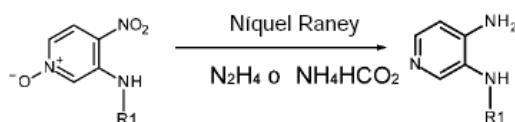


- 20 Se agregó lentamente níquel Raney (~50% de suspensión en agua; 2,80mL) a una suspensión del compuesto intermedio 4 (2.16g, 8.08mmol) y monohidrato de hidrazina (1,57mL, 32,3mmol) en EtOH (80mL) y la mezcla resultante se agitó durante 90min. La mezcla se filtró a través de Celite y luego se lavó con MeOH. El filtrado combinado se evaporó al vacío y luego se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título (1,32g, 73,6%) como un sólido rosa. LCMS (ES⁺): 222,0 [M+H]⁺. HPLC: Tr: 4,08min, 99,2% de pureza.

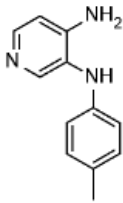
Compuestos intermedios 11-16

Los compuestos intermedios 11-16 se prepararon de manera similar al compuesto intermedio 10, por reducción con níquel Raney de los compuestos intermedios 1 y 5-9 con hidrato de hidrazina o formiato de amonio; ver la Tabla 2 a continuación.

5 Tabla 2: Reducción de los compuestos intermedios 1 y 5-9 con níquel Raney y o bien hidrato de hidrazina o bien formiato de amonio

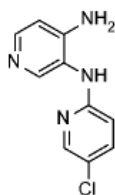


Int	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
11		3- <i>N</i> -(5-Fluoropiridin-2-il)piridina-3,4-diamina	Del compuesto intermedio 1 Aceite morado Rendimiento 897mg, 62,4% LCMS (ES ⁺): 205,1 [MH] ⁺ HPLC: Tr 2,99min, 99,6% de pureza.
12		3- <i>N</i> -(2-Fluoro-4-metilfenil)piridina-3,4-diamina	Del compuesto intermedio 5 Sólido morado Rendimiento 634mg, 76,8% LCMS (ES ⁺): 218,1 [MH] ⁺ HPLC: Tr 4,35min, 90,5% de pureza.
13		3- <i>N</i> -(4-Clorofenil)piridina-3,4-diamina	Del compuesto intermedio 8 Goma incolora Rendimiento 926mg, 62,2% LCMS (ES ⁺): 220,1 [MH] ⁺ HPLC: Tr 4,55min, 97,8% de pureza.
14		3- <i>N</i> -(6-Metilpiridin-3-il)piridina-3,4-diamina	Del compuesto intermedio 6 Goma naranja Rendimiento 3,45g, 85,2% LCMS (ES ⁺): 201,1 [MH] ⁺
15		3- <i>N</i> -(4-Fluorofenil)piridina-3,4-diamina	Del compuesto intermedio 9 Goma morada Rendimiento 7,18g, 84,7% LCMS (ES ⁺): 204,1 [MH] ⁺ HPLC: Tr 4,04min, 100% de pureza.

16		3- <i>N</i> -(4-Metilfenil)piridina-3,4-diamina	Del compuesto intermedio 7 Sólido azul claro Rendimiento 5,01 g, 87,7% LCMS (ES ⁺): 200,1 [MH] ⁺ HPLC: Tr 4,35min, 100% de pureza.
----	---	---	---

Compuesto intermedio 17

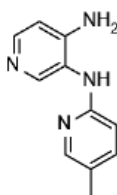
3-*N*-(5-Cloropiridin-2-il)piridin-3,4-diamina



- 5 El compuesto intermedio 17 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 10, usando el compuesto intermedio 2 en lugar del compuesto intermedio 4, para proporcionar el compuesto del título (804mg, 74,3%) como un sólido rosa. LCMS (ES⁺): 221,1 [MH]⁺. UPLC: Tr 1,22min, 100% de pureza.

Compuesto intermedio 18

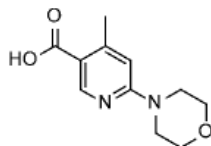
N-(5-Metilpiridin-2-il)-4-nitropiridin-3-amina



- 10 El compuesto intermedio 18 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 10, usando el compuesto intermedio 3 en lugar del compuesto intermedio 4, para proporcionar el compuesto del título (885mg, 81,4%) como un sólido azul. LCMS (ES⁺): 201,2 [MH]⁺. UPLC: Tr 0,29min, 79,2% de pureza.

Compuesto intermedio 19

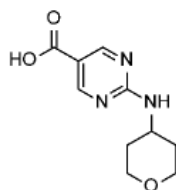
Ácido 4-metil-6-(morfolin-4-il)piridina-3-carboxílico



- 15 Se calentó una solución de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (3,38g, 21,8mmol), morfolina (2,07mL, 24,0mmol) y Et₃N (3,80mL, 27,2mmol) en dioxano (30mL) a 110°C durante 20h. La mezcla de reacción se enfrió, el precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (4,77g, 98,4%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES⁺): 223,0 [M+H]⁺. HPLC: Tr 3,23min, 96,0% de pureza.

Compuesto intermedio 20

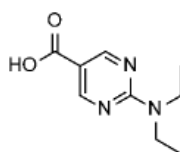
Ácido 2-[(oxan-4-il)amino]pirimidina-5-carboxílico



5 El compuesto intermedio 20 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 19, usando ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico y 4-aminotetrahidropirano en lugar de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico y morfolina respectivamente, para proporcionar el compuesto del título (681 mg, 96,7%) como un sólido blancuzco. LCMS (ES⁺): 224,1 [MH]⁺. UPLC: Tr 1,57min, 90,0% de pureza.

Compuesto intermedio 21

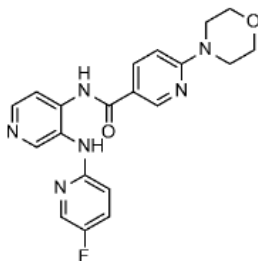
Ácido 2-(dietilamino)pirimidina-5-carboxílico



10 El compuesto intermedio 21 se preparó de manera similar al compuesto intermedio 19, usando ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico y dietilamina en lugar de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico y morfolina respectivamente, para proporcionar el compuesto del título (1,86g, bruto) como un aceite naranja claro. LCMS (ES⁺): 196,1 [MH]⁺. UPLC: Tr 2,12min, 91,2% de pureza.

Compuesto intermedio 22

N-{3-[(5-Fluoropiridin-2-il)amino]piridin-4-il}-6-(morfolin-4-il)piridina-3-carboxamida



15 Se agregó Et₃N (665uL, 4,77mmol) a una solución de ácido 6-(morfolin-4-il)nicotínico (365mg, 1,75mmol), HATU (787mg, 2,07mmol) en NMP (10mL) y la solución resultante se agitó durante 30min. Se agregó el compuesto intermedio 11 (325mg, 1,59mmol) y la solución resultante se agitó a 65°C durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25mL) y agua (30mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido rosa (628mg, bruto). LCMS (ES⁺): 395,0 [M+H]⁺.

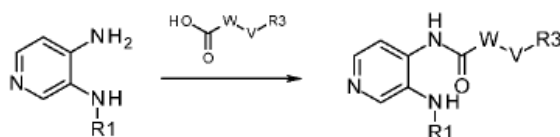
20

Compuestos intermedios 23-30

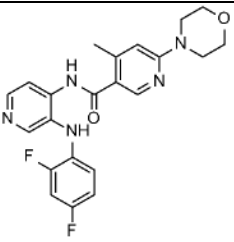
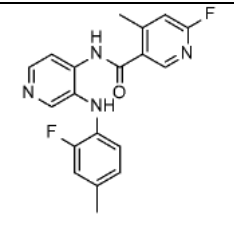
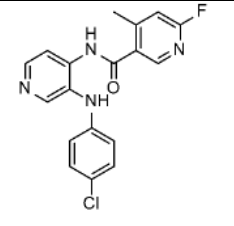
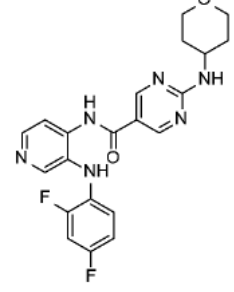
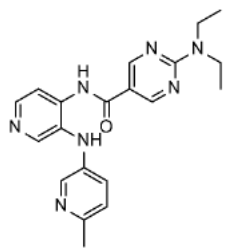
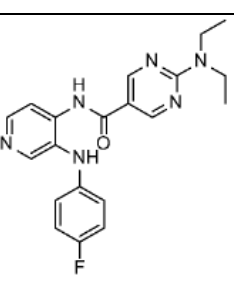
Los compuestos intermedios 23-30 se prepararon de manera similar al compuesto intermedio 22, mediante el acoplamiento de los compuestos intermedios 10, 12-16 y 18 con el ácido carboxílico apropiado; ver la Tabla 3 a continuación.

25

Tabla 3: Acoplamientos de amida



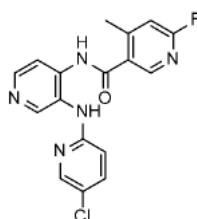
Int	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
-----	------------	--------	--

23		<i>N</i> -{3-[(2,4-Difluorofenil)amino]piridin-4-il}-4-metil-6-(morfolin-4-il)piridina-3-carboxamida	De los compuestos intermedios 10 y 19 Sólido naranja Rendimiento 673mg, bruto LCMS (ES ⁺): 426,1 [MH] ⁺
24		6-Fluoro- <i>N</i> -{3-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]piridin-4-il}-4-metilpiridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 12 Sólido amarillo Rendimiento 212mg, bruto LCMS (ES ⁺): 355,0 [MH] ⁺
25		<i>N</i> -{3-[(4-Clorofenil)amino]piridin-4-il}-6-fluoro-4-metilpiridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 13 Sólido amarillo Rendimiento 487mg, bruto LCMS (ES ⁺): 357,1 [MH] ⁺
26		<i>N</i> -{3-[(2,4-Difluorofenil)amino]piridin-4-il}-2-[(oxan-4-il)amino]pirimidina-5-carboxamida	Del compuesto intermedio 10 y 20 Goma naranja Rendimiento 482mg, bruto LCMS (ES ⁺): 427,1 [MH] ⁺
27		2-(Dietilamino)- <i>N</i> -{3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]piridin-4-il}pirimidina-5-carboxamida	De los compuestos intermedios 14 y 21 Goma naranja Rendimiento 471mg, bruto LCMS (ES ⁺): 378,2 [MH] ⁺
28		2-(Dietilamino)- <i>N</i> -{3-[(4-fluorofenil)amino]piridin-4-il}pirimidina-5-carboxamida	Del compuesto intermedio 15 y 21 Goma naranja Rendimiento 468mg, bruto LCMS (ES ⁺): 381,1 [MH] ⁺

29		2-(Diethylamino)-N-{3-[(4-metilfenil)amino]piridin-4-il}pirimidina-5-carboxamida	Del compuesto intermedio 16 y 21 Goma naranja Rendimiento 472mg, bruto LCMS (ES ⁺): 377,2 [MH] ⁺
30		2-(Diethylamino)-N-{3-[(5-metilpiridin-2-il)amino]piridin-4-il}pirimidina-5-carboxamida	Del compuesto intermedio 18 y 21 Goma naranja Rendimiento 471mg, bruto LCMS (ES ⁺): 378,2 [MH] ⁺

Compuesto intermedio 31

N-{3-[(5-Cloropiridin-2-il)amino]piridin-4-il}-6-fluoro-4-metilpiridina-3-carboxamida

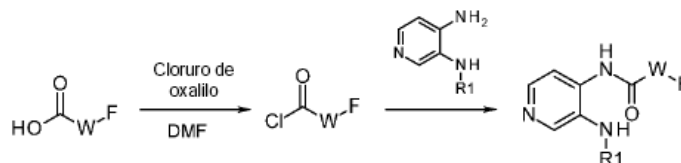


- 5 Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (152uL, 1,77mmol) a una suspensión de ácido 2-fluoro-4-metilnicotínico (250mg, 1,61 mmol) y DMF (12uL, 161 umol) en DCM (6,0mL) y la solución resultante se agitó durante 30min. Se agregó una suspensión del compuesto intermedio 17 (320mg, 1,45mmol) y Et₃N (495uL, 3,55mmol) en DCM (5,0mL) y la mezcla resultante se agitó durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15mL) y agua (30mL), la fase orgánica se lavó con agua (30mL), salmuera (30mL), se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite naranja (576mg, bruto). LCMS (ES⁺): 357,9 [M+H]⁺.

10 Compuestos intermedios 32-36

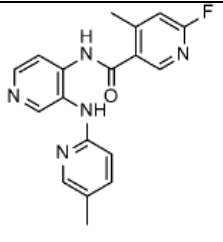
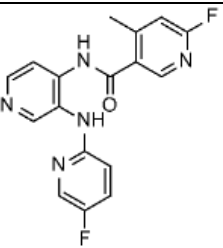
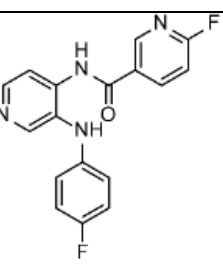
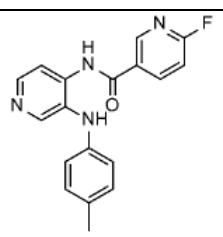
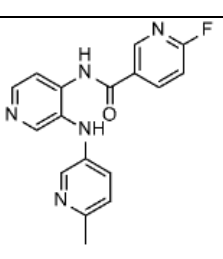
Los compuestos intermedios 32-36 se prepararon de manera similar al compuesto intermedio 31, mediante activación del ácido carboxílico y acoplamiento de los compuestos intermedios 11, 14-16 y 18; ver la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Activación del ácido carboxílico y posterior acoplamiento



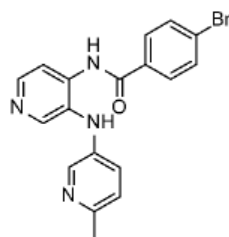
15

Int	Estructura	Nombre	Compuesto intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
-----	------------	--------	---

32		6-Fluoro-4-metil- <i>N</i> -{3-[(5-metilpiridin-2-il)amino]piridin-4-il}piridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 18 Goma marrón Rendimiento 544mg, bruto LCMS (ES ⁺): 338,1 [MH] ⁺
33		6-Fluoro- <i>N</i> -{3-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]piridin-4-il}-4-metilpiridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 11 Goma marrón Rendimiento 396mg, bruto LCMS (ES ⁺): 342,1 [MH] ⁺
34		6-Fluoro- <i>N</i> -{3-[(4-fluorofenil)amino]piridin-4-il}piridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 15 Sólido blancuzco Rendimiento 1,04g, 65,1% LCMS (ES ⁺): 327,0 [MH] ⁺ UPLC: Tr 2,09min, 96,9% de pureza
35		6-Fluoro- <i>N</i> -{3-[(4-metilfenil)amino]piridin-4-il}piridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 16 Sólido verde claro Rendimiento 567mg, 53,9% LCMS (ES ⁺): 323,0 [MH] ⁺ UPLC: Tr 2,21 min, 95,6% de pureza
36		6-Fluoro- <i>N</i> -{3-[(6-metilpiridin-3-yl)amino]piridin-4-il}piridina-3-carboxamida	Del compuesto intermedio 14 Sólido amarillo Rendimiento 521 mg, 32,3% LCMS (ES ⁺): 324,0 [MH] ⁺ UPLC: Tr 1,09min, 94,2% de pureza

Compuesto intermedio 37

4-Bromo-*N*-{3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]piridin-4-il}benzamida



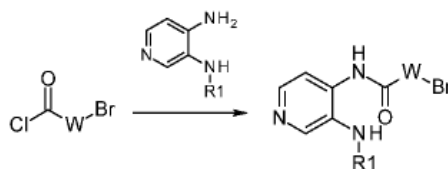
- 5 Se agregó en porciones cloruro de 4-bromobenzóilo (658mg, 3,00mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 14 (600mg, 3,00mmol) en Et₃N (627uL, 4,49mmol) y DCM (12mL) y la solución resultante se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (20mL), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25mL), se secaron (MgSO₄) y los disolventes se

evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (923mg, 80,3%) como un sólido amarillo. LCMS (ES⁺): 383,0, 385,0 [M+H]⁺. UPLC: Tr 1,99min, 95,6% de pureza.

Compuestos intermedios 38-40

5 Los compuestos intermedios 38-40 se prepararon de manera similar al compuesto intermedio 37, mediante el acoplamiento de los compuestos intermedios 14 y 18 con el cloruro ácido apropiado; ver la Tabla 5 a continuación.

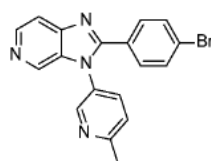
Tabla 5: Acoplamiento de cloruro ácido



Int	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
38		4-Bromo-2-fluoro-N-{3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]piridin-4-il}benzamida	Del compuesto intermedio 14 Sólido marrón Rendimiento 1,20g, bruto LCMS (ES ⁺): 401,0 y 403,0 [MH] ⁺
39		4-Bromo-3-fluoro-N-{3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]piridin-4-il}benzamida	Del compuesto intermedio 14 Sólido marrón Rendimiento 1,20g, bruto LCMS (ES ⁺): 401,0 y 403,0 [MH] ⁺
40		4-Bromo-N-{3-[(5-metilpiridin-2-il)amino]piridin-4-il}benzamida	Del compuesto intermedio 18 Sólido amarillo Rendimiento 412mg, 86,2% LCMS (ES ⁺): 382,9 y 384,9 [MH] ⁺

Compuesto intermedio 41

5-[2-(4-Bromofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-2-metilpiridina



10

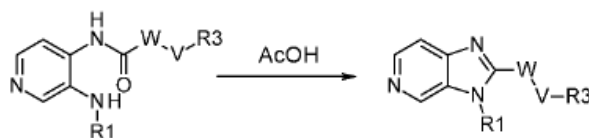
El compuesto intermedio 37 (923mg, 2,41 mmol) se disolvió en AcOH (4,5mL) y la solución resultante se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 15min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40mL) y DCM (40mL) y se basificó con Na₂CO₃ sólido hasta alcanzar ~ pH 9. La fase orgánica se lavó con salmuera (40mL), se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (664mg, 75,5%) como un sólido blancuzco. LCMS (ES⁺): 364,9, 366,9 [M+H]⁺. UPLC: Tr 2,16min, 98,6% de pureza.

15

Compuestos intermedios 42-44

Los compuestos intermedios 42-44 se prepararon de manera similar al compuesto intermedio 41, mediante ciclación mediada por ácido de los compuestos intermedios 38-40; ver la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Ciclación de los compuestos intermedios 38-40.

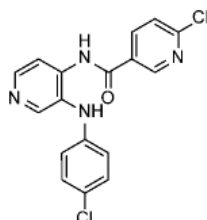


5

Int	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s) usados, Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
42		5-[2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-2-metilpiridina	Del compuesto intermedio 38 Aceite morado Rendimiento 17,0mg, 2,64% LCMS (ES ⁺): 383,0 y 385,0 [MH] ⁺ . UPLC: Tr 2,15min, 96,3% de pureza.
43		5-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-2-metilpiridina	Del compuesto intermedio 39 Sólido rosa claro Rendimiento 515mg, 44,9% LCMS (ES ⁺): 383,0 y 385,0 [MH] ⁺ . UPLC: Tr 2,21 min, 92,2% de pureza.
44		2-[2-(4-Bromofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-5-metilpiridina	Del compuesto intermedio 40 Sólido blancuzco Rendimiento 264mg, 57,9% LCMS (ES ⁺): 364,8 y 366,8 [MH] ⁺ . UPLC: Tr 2,34min, 99,7% de pureza.

Compuesto intermedio 45

6-Cloro-A-{3-[(4-clorofenil)amino]piridin-4-il}piridina-3-carboxamida

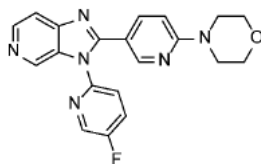


10 El compuesto intermedio 13 (302mg, 1,38mmol), ácido 6-cloronicotínico (1,43g, 4,54mmol), HOBT (615mg, 4,54mmol) y DIPEA (1,87mL, 10,7mmol) se disolvieron en DMF (6,0mL) y se trataron con EDC (871 mg, 4,54mmol). La reacción se agitó durante 5,5d. La mezcla se vertió en agua (50mL) y se extrajo con DCM (3x50mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y los disolventes se retiraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título (163mg, 32,9%) como una goma amarilla.

LCMS (ES⁺): 359,0 [MH]⁺.

Ejemplo 1

4-{5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}morfolina

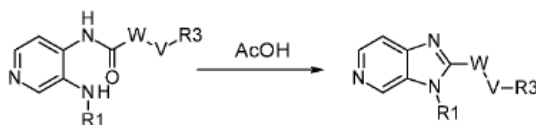


- 5 El compuesto intermedio 22 (628mg, 1,59mmol) se suspendió en AcOH (3,0mL) y la solución resultante se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30mL) y DCM (15mL) y se neutralizó con Na₂CO₃ hasta que la mezcla de reacción fue pH ~8. La fase orgánica se aisló, se lavó con agua (20mL), salmuera (20mL), se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido rosa que se trituró en EtOH (2,5mL) para proporcionar el compuesto del título (25,0mg, 4,17%) como un sólido rosa;
- 10 HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₀H₁₇FN₆O: 377,1526, encontrado 377,1524. HPLC: Tr: 4,13min, 98,4% de pureza.

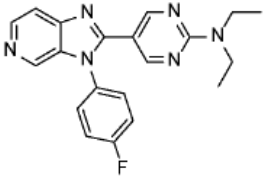
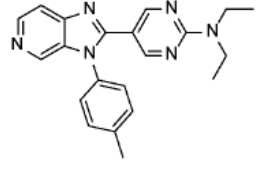
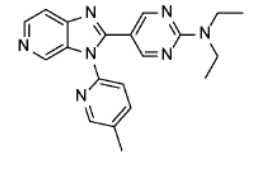
Ejemplos 2-7

Los Ejemplos 2-7 se prepararon de manera similar al Ejemplo 1, mediante ciclación mediada por ácido de los compuestos intermedios 23 y 26-30; ver la Tabla 7 a continuación.

15 Tabla 7: Ciclación de los compuestos intermedios 23 y 26-30

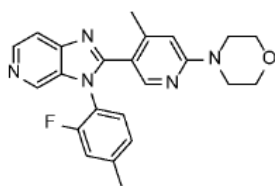


Ej	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s) usados, Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
2		4-{5-[3-(2,4-Difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina	Del compuesto intermedio 23 Sólido amarillo Rendimiento 17,0mg, 2,64% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₅ O: 408,1636, encontrado 408,1635. HPLC: Tr 4,25min, 99,4% de pureza.
3		5-[3-(2,4-Difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)pirimidin-2-amina	Del compuesto intermedio 26 Sólido blanco Rendimiento 44,2mg, 9,58% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆ O: 409,1588, encontrado 409,1587. UPLC: Tr 1,99min, 99,2% de pureza.
4		N,N-Dietil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina	Del compuesto intermedio 27 Sólido blanco Rendimiento 42,0mg, 9,36% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₀ H ₂₁ N ₇ : 360,1937, encontrado

			360,1935. UPLC: Tr 2,12min, 98,7% de pureza.
5		<i>N,N</i> -Dietil-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina	Del compuesto intermedio 28 Sólido naranja Rendimiento 35,1 mg, 7,87% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ : 363,1733, encontrado 363,1737. UPLC: Tr 2,38min, 98,7% de pureza.
6		<i>N,N</i> -Dietil-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina	Del compuesto intermedio 29 Sólido blancuzco Rendimiento 27,0mg, 6,00% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₂₂ N ₆ : 359,1984, encontrado 359,1973. UPLC: Tr 2,52min, 99,3% de pureza.
7		<i>N,N</i> -Dietil-5-[3-(5-metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina	Del compuesto intermedio 30 Sólido blanco Rendimiento 34,2mg, 7,62% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₀ H ₂₁ N ₇ : 360,1937, encontrado 360,1938. UPLC: Tr 2,31 min, 99,7% de pureza.

Ejemplo 8

4-{5-[3-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina

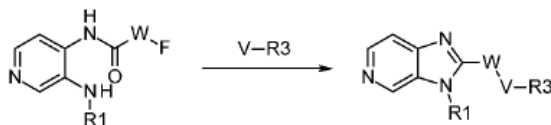


- 5 El compuesto intermedio 24 (212mg, 0,60mmol) se disolvió en NMP (1,5mL) y se agregó morfolina (310uL, 3,59mmol). La solución resultante se calentó a 180°C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre EtOAc (25mL) y agua (25mL). La fase orgánica se lavó con agua (25mL), salmuera (25mL), se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (22,0mg, 9,1 %) como un sólido amarillo. HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₃H₂₂FN₅O: 404.1887, encontrado 404.1888. HPLC: Tr 4,45min, 99,3% de pureza.

10 Ejemplos 9-11

Los Ejemplos 9-11 se prepararon de manera similar al Ejemplo 8, por SnAr y ciclación de los compuestos intermedios 25 y 35 con la amina apropiada; ver la Tabla 8 a continuación.

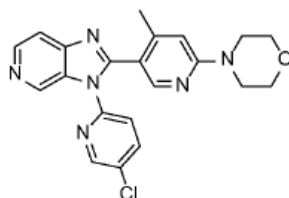
Tabla 8: SnAr y ciclación de los compuestos intermedios 25 y 35



Ej	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s) usados, Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
9		4-{5-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina	Del compuesto intermedio 25 Sólido blancuzco Rendimiento 7,20mg, 1,30% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O: 406,1435, encontrado 406,1433. UPLC: Tr 1,99min, 100% de pureza.
10		5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina	Del compuesto intermedio 35 Sólido blancuzco Rendimiento 25,1 mg, 14,0% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₃ H ₂₃ FN ₅ O: 386,1981, encontrado 386,1979. UPLC: Tr 1,83min, 98,8% de pureza.
11		2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina	Del compuesto intermedio 35 Sólido blanco Rendimiento 47,0mg, 24,9% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ : 406,1843, encontrado 406,1842. UPLC: Tr 2,44min, 98,6% de pureza.

Ejemplo 12

4-{5-[3-(5-Cloropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina



5

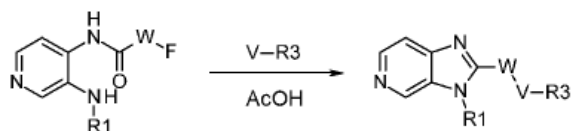
10

El compuesto intermedio 31 (576mg, 1,61 mmol) y morfolina (695uL, 8,06mmol) se disolvieron en NMP (1,5mL) y la solución resultante se calentó a 180°C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20mL) y agua (20mL) y la fase orgánica se lavó con agua (20mL), salmuera (20mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en AcOH (2,0mL) y la solución resultante se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 30min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10mL) y DCM (10mL) y se basificó mediante adición prudente de Na₂CO₃ hasta alcanzar ~ pH 9. La fase orgánica se lavó con agua (20mL), salmuera (20mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (80,0mg, 12,2%) como un sólido blancuzco. HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₁H₁₉ClN₆O: 407,1387, encontrado 407,1385. UPLC: Tr: 1,90min, 100% de pureza.

Ejemplos 13-24

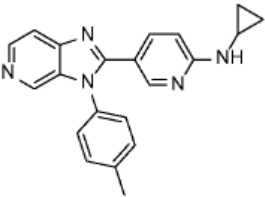
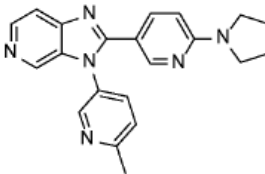
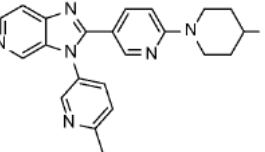
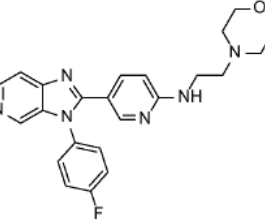
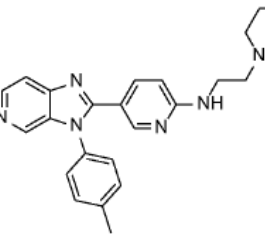
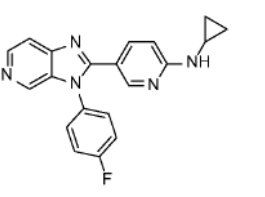
Los Ejemplos 13-24 se prepararon de manera similar al Ejemplo 12, por SnAr y ciclación de los compuestos intermedios 32-36 con la amina apropiada y posterior ciclación mediada por ácido; ver la Tabla 9 a continuación.

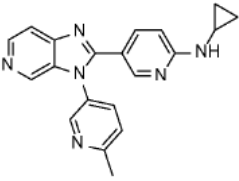
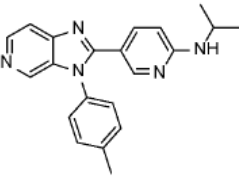
Tabla 9: SnAr y ciclación de los compuestos intermedios 32-36



5

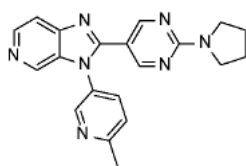
Ej	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
13		4-{4-Metil-5-[3-(5-metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}morfolina	Del compuesto intermedio 32 Sólido blanco Rendimiento 124mg, 19,9% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O: 387,1933, encontrado 387,1938. UPLC: Tr 1,82min, 99,0% de pureza
14		4-{5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina; ácido tris(trifluoroacético)	Del compuesto intermedio 33 Sólido amarillo Rendimiento 18,0mg, 2,12% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O: 391,1682, encontrado 391,1687. UPLC: Tr 1,78min, 97,3% de pureza
15		5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina	Del compuesto intermedio 34 Sólido blancuzco Rendimiento 40,0mg, 22,3% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O: 390,1730, encontrado 390,1720. UPLC: Tr 1,74min, 97,7% de pureza
16		4-{5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}tiomorfolina	Del compuesto intermedio 34 Sólido blancuzco Rendimiento 49,0mg, 27,2% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ S: 392,1345, encontrado 392,1335. UPLC: Tr 2,22min, 99,2% de pureza

17		N-Ciclopropil-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina	Del compuesto intermedio 35 Sólido blancuzco Rendimiento 24,1 mg, 15,2% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₁₉ N ₅ : 342,1718, encontrado 342,1719. UPLC: Tr 1,60min, 98,7% de pureza
18		5-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina	Del compuesto intermedio 36 Sólido blancuzco Rendimiento 49,2mg, 29,8% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₂₀ N ₆ : 357,1828, encontrado 357,1826. UPLC: Tr 1,61min, 99,7% de pureza
19		2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina	Del compuesto intermedio 36 Sólido amarillo claro Rendimiento 64,1 mg, 35,6% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ : 389,1890, encontrado 389,1886. UPLC: Tr 1,91min, 98,3% de pureza
20		5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina	Del compuesto intermedio 34 Sólido blancuzco Rendimiento 56,0mg, 29,1% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O: 419,1996, encontrado 419,1984. UPLC: Tr 1,64min, 98,6% de pureza
21		5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina	Del compuesto intermedio 35 Sólido blancuzco Rendimiento 35,1 mg, 18,2% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O: 415,2246, encontrado 415,2245. UPLC: Tr 1,73min, 98,2% de pureza
22		N-Ciclopropil-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina	Del compuesto intermedio 34 Sólido amarillo claro Rendimiento 75,5mg, 35,6% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ : 346,1468, encontrado 346,1470. UPLC: Tr 1,75min, 97,7% de pureza

23		<p>N-Ciclopropil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina</p>	<p>Del compuesto intermedio 36</p> <p>Sólido blanco</p> <p>Rendimiento 10,1mg, 7,95%</p> <p>HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₀H₁₈N₆: 343,1671, encontrado 343,1675.</p> <p>UPLC: Tr 1,54min, 98,9% de pureza</p>
24		<p>5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina</p>	<p>Del compuesto intermedio 35</p> <p>Sólido amarillo claro</p> <p>Rendimiento 28,0mg, 13,1%</p> <p>HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₁H₂₁N₅: 344,1875, encontrado 344,1876.</p> <p>UPLC: Tr 1,91min, 100% de pureza</p>

Ejemplo 25

5-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;

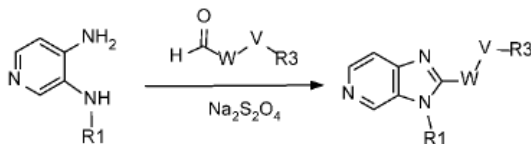


- 5 Se calentó una suspensión del compuesto intermedio 14 (250mg, 1,25mmol), 2-pirrolidin-1-ilpirimidina-5-carbaldehído (221 mg, 1,25mmol) y Na₂O₄S₂ (652mg, 3,75mmol) en EtOH (3,0mL) a 150°C en un reactor de microondas durante 90min, con Na₂O₄S₂ (652mg, 3,75mmol) adicional agregado después de 45min. La mezcla de reacción se vertió entonces en solución de Na₂CO₃ aq 1M (25mL) y se extrajo con DCM (2x25mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25mL), se secaron (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró dos veces en MeOH (5,0mL, luego 4,0mL) para proporcionar el compuesto del título
- 10 (127mg, 28,5%) como un sólido blanco. HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₀H₁₉N₇: 358,1780, encontrado 358,1779. UPLC: Tr 1,99min, 99,2% de pureza.

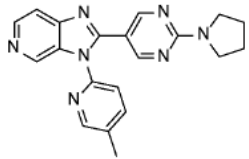
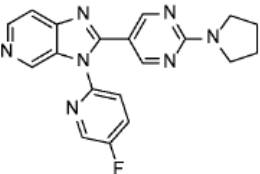
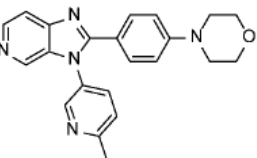
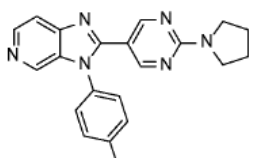
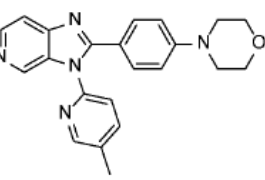
Ejemplos 26-30

Los Ejemplos 26-30 se prepararon de manera similar al Ejemplo 25, mediante condensación reductora de los compuestos intermedios 11, 14, 16 y 18 con el aldehído apropiado; ver la Tabla 10 a continuación.

- 15 Tabla 10: Condensaciones reductoras de los compuestos intermedios 11, 14, 16 y 18

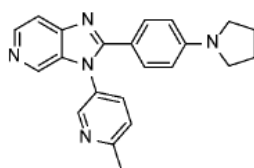


Ej	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
----	------------	--------	--

26		5-[3-(5-Metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina	Del compuesto intermedio 18 Sólido blanco Rendimiento 48,2mg, 13,5% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₀ H ₁₉ N ₇ : 358,1780, encontrado 358,1772. UPLC: Tr 2,12min, 99,2% de pureza
27		5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina	Del compuesto intermedio 11 Sólido blanco Rendimiento 17,1mg, 4,83% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₁₉ H ₁₆ FN ₇ : 362,1529, encontrado 362,1530. UPLC: Tr 2,12min, 98,8% de pureza
28		4-{4-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina	Del compuesto intermedio 14 Sólido blanco Rendimiento 32,1 mg, 8,65% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O: 372,1824, encontrado 372,1812. UPLC: Tr 1,95min, 99,1% de pureza
29		5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina	Del compuesto intermedio 16 Sólido blanco Rendimiento 96,5mg, 27,0% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₁ H ₂₀ N ₆ : 357,1828, encontrado 357,1828. UPLC: Tr 2,32min, 99,4% de pureza
30		4-{4-[3-(5-Metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina	Del compuesto intermedio 18 Sólido blanco Rendimiento 36,0mg, 12,9% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O: 372,1824, encontrado 372,1818. UPLC: Tr 2,13min, 100% de pureza

Ejemplo 31

2-Metil-5-{2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}piridina

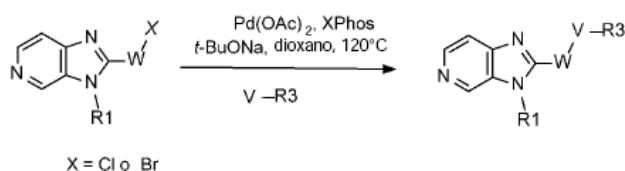


- 5 Se calentó una mezcla del compuesto intermedio 41 (200mg, 548umol), pirrolidina (49,5uL, 602umol), XPhos (52,2mg, 110umol), Pd₂(dba)₃ (50,1 mg, 54,8umol) y NaO^tBu (63,2mg, 657umol) en dioxano (2,0mL) a 100°C durante 16h. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (20mL) y agua (20mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en MeOH (3,0mL) para proporcionar el compuesto del título (18,1 mg, 9,30%) como un sólido beige. HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₂₂H₂₁N₅: 356,1875, encontrado 356,1877. UPLC: Tr 2,30min, 98,7% de pureza.

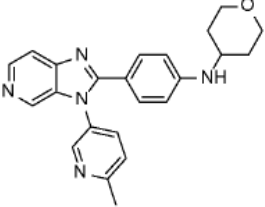
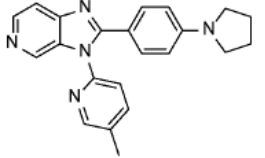
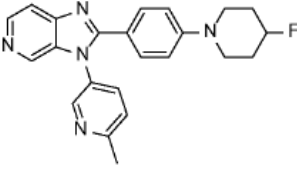
Ejemplos 32-37

- 10 Los Ejemplos 32-37 se prepararon de manera similar al Ejemplo 31, mediante acoplamiento de Buchwald Hartwig de los compuestos intermedios 41-44 con la amina apropiada; ver la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Acoplamiento de Buchwald Hartwig de los compuestos intermedios 41-44

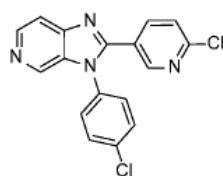


Ej	Estructura	Nombre	Compuesto(s) intermedio(s), Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
32		5-{2-[2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina	Del compuesto intermedio 42 Goma amarilla Rendimiento 7,10mg, 4,86% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ : 374,1781, encontrado 374,1790. UPLC: Tr 2,30min, 98,1% de pureza
33		4-{3-Fluoro-4-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina	Del compuesto intermedio 42 Sólido blanco Rendimiento 48,4mg, 31,8% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O: 390,1730, encontrado 390,1725. UPLC: Tr 1,98min, 99,1% de pureza
34		5-{2-[3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina	Del compuesto intermedio 43 Sólido amarillo Rendimiento 11,0mg, 5,64% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ : 374,1781, encontrado 374,1782. UPLC: Tr 2,38min, 99,1% de pureza

35		<i>N</i> -{4-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}oxan-4-amina	Del compuesto intermedio 41 Sólido blanco Rendimiento 55,2mg, 26,2% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O: 386,1981, encontrado 386,1987. UPLC: Tr 1,97min, 99,0% de pureza
36		5-Metil-2-{2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}piridina	Del compuesto intermedio 44 Sólido blancuzco Rendimiento 50,2mg, 41,3% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₂ H ₂₁ N ₅ : 356,1875, encontrado 356,1879. UPLC: Tr 2,48min, 98,7% de pureza
37		5-{2-[4-(4-Fluoropiperidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina	Del compuesto intermedio 41 Sólido blanco Rendimiento 21,0mg, 15,8% HRMS (ES ⁺) calculado para [M+H] de C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ : 388,1937, encontrado 388,1941. UPLC: Tr 2,19min, 100% de pureza

Ejemplo 38

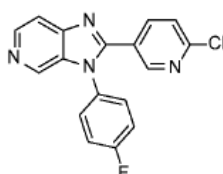
2-Cloro-5-[3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina



- 5 El compuesto intermedio 45 (163mg, 0,45mmol) se disolvió en AcOH (5mL) y se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 15min. La mezcla de reacción se vertió en agua (50mL), se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (3x50mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (55,6mg, 36,0%) como un sólido blanco. HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₁₇H₁₀Cl₂N₄: 341,0361, encontrado 341,0352. HPLC: Tr 5,13 min, 99,9% de pureza.

10 Ejemplo 39

2-Cloro-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina



Se calentó una suspensión del compuesto intermedio 9 (800mg, 3,21 mmol), 2-cloropiridina-5-carboxaldehído (568mg, 4,01 mmol) y Na₂S₂O₄ (2,24g, 12,8mmol) en EtOH (10mL) usando un reactor de microondas a 160°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en solución de Na₂CO₃ 1M (50mL) y se extrajo con DCM (3x50mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (39,0mg, 7,48%). HRMS (ES⁺) calculado para [M+H] de C₁₇H₁₀ClFN₄: 325,0656, encontrado 325,0642. HPLC: Tr: 4,76min, 99,5%.

Pruebas biológicas

Ensayos Biológicos de los Inhibidores de la Enzima SSAO

10 Todos los ensayos primarios se realizaron a TA con SSAO humana expresada recombinantemente. La enzima se preparó esencialmente como se describió en Öhman et al. (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331). Además, los ensayos secundarios y de selectividad se realizaron usando SSAO preparada a partir de varios tejidos y SSAO recombinante de rata purificada. La actividad enzimática se ensayó con bencilamina como sustrato midiendo la producción de benzaldehído, usando sustrato etiquetado con ¹⁴C o utilizando la producción de peróxido de hidrógeno en una reacción acoplada con peroxidasa de rábano picante (HRP). Brevemente, los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 10mM. Las mediciones de respuesta a la dosis se ensayaron creando 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 superiores se ajustaron dependiendo de la potencia de los compuestos y la posterior dilución en la solución amortiguadora de reacción proporcionó una concentración de DMSO final ≤ 2%.

Detección de peróxido de hidrógeno:

En una reacción acoplada de peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación de peróxido de hidrógeno de 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina produjo resorufina, que es un compuesto altamente fluorescente (Zhou y Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174; kit de ensayo de peroxidasa de hidrógeno roja/peroxidasa Amplex®, Invitrogen A22188). La enzima y compuestos en fosfato de sodio 50mM, pH 7,4, se fijaron para pre-incubarse en placas de microtitulaciones de fondo plano durante aproximadamente 15min 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 que corresponde a la constante de Michaelis, determinada usando procedimientos estándar. La intensidad de la fluorescencia se midió entonces en varios puntos de tiempo durante 1-2h, excitando a 544nm y leyendo la emisión a 590nm. Para el ensayo de la SSAO humana las concentraciones finales de los reactivos en los pocillos de ensayo fueron: enzima SSAO 1ug/mL, bencilamina 100uM, reactivo Amplex 20uM, HRP 0,1 U/mL y diversas concentraciones del compuesto de prueba. La inhibición se midió como disminución % de la señal en comparación con un testigo 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 se calcularon los valores de CI₅₀ usando los programas GraphPad Prism 4 o XLfit 4.

Detección de aldehído:

La actividad de la SSAO se determinó usando bencilamina etiquetada con ¹⁴C y analizada midiendo el benzaldehído radioactivo. En una OptiPlate de 96 pocillos blanca (Packard) se pre-incubaron 20uL de compuesto de prueba diluido a TA con 20uL de enzima SSAO durante aproximadamente 15min con agitación continua. Todas las diluciones se realizaron con PBS. La reacción se inició al agregar 20uL de la solución de sustrato de bencilamina que contenía [7-¹⁴C] clorhidrato de bencilamina (CFA589, GE Healthcare). La placa se incubó durante 1 h como se indicó anteriormente después de lo cual la reacción se detuvo mediante acidificación (10uL HCl aq 1M). Luego se agregó 90uL de solución Micro Scint-E (Perkin-Elmer) a cada pocillo y la placa se mezcló continuamente durante 15min. La separación de fases ocurrió instantáneamente y la actividad se leyó en un contador de centelleo Topcount (Perkin-Elmer). En el pocillo de reacción final, la concentración de la SSAO recombinante humana fue 10ug/mL. Para optimizar la sensibilidad, la concentración de sustrato se disminuyó en comparación con el ensayo acoplado HRP para obtener una fracción más alta de producto radioactivo. En el ensayo de la SSAO humana, la concentración de bencilamina fue 40uM (0,2uCi/mL). Los datos se analizaron como se indicó anteriormente.

50 Todos los compuestos ejemplificados de la invención tuvieron un valor de CI₅₀ de entre 1 nM y 1200nM en SSAO (ver la Tabla 12 a continuación).

Tabla 12: Actividad inhibidora de la SSAO (A: <50nM, B: 50-200nM, C: 200-1200nM)

Compuesto	SSAO CI ₅₀ (nM)	Compuesto	SSAO CI ₅₀ (nM)	Compuesto	SSAO CI ₅₀ (nM)
1	B	14	C	27	B

ES 2 745 824 T3

2	A	15	A	28	B
3	B	16	A	29	A
4	B	17	A	30	C
5	A	18	A	31	A
6	A	19	A	32	A
7	B	20	A	33	B
8	A	21	A	34	B
9	A	22	A	35	C
10	A	23	C	36	B
11	A	24	A	37	B
12	A	25	B	38	C
13	B	26	B	39	C

Ensayo hERG

Los compuestos de la invención se evaluaron para determinar la inhibición del canal de K⁺ del gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG) usando electrofisiología de fijación de voltaje IonWorks. Se generaron curvas de concentración-respuesta de 8 puntos en dos ocasiones usando diluciones en serie de 3 veces de la concentración máxima de ensayo (11 μ M). Se realizaron registros electrofisiológicos a partir de una línea celular de pulmón de hámster chino expresando establemente el canal de hERG de longitud completa. Las corrientes de iones de célula única se midieron en la configuración de fijación de voltaje perforada (100 μ g/mL de anfotericina) a TA usando un instrumento IonWorks Quattro. La solución interna contenía KCl 140mM, MgCl₂ 1 mM, EGTA 1 mM y HEPES 20mM y se amortiguó a pH 7,3. La solución externa contenía NaCl 138mM, KCl 2,7mM, CaCl₂ 0,9mM, MgCl₂ 0,5mM, Na₂HPO₄ 8mM y KH₂PO₄ 1,5mM, y se amortiguó a pH 7,3. Las células se sujetaron a un potencial de retención de 70mV durante 30s y luego se aumentó a +40mV durante 1s. Esto fue seguido por un paso de hiperpolarización de 1s a 30 mV para evocar la corriente de cola de hERG. Esta secuencia se repitió 5 veces a una frecuencia de 0,25Hz. Las corrientes se midieron del paso de cola en el 5^o pulso y hacen referencia a la corriente de retención. Los compuestos se incubaron durante 6-7min antes de una segunda medición de la señal de hERG usando un tren de pulsos idéntico. Se requirió un mínimo de 17 células para cada ajuste de curva de pCI50. Se usó un compuesto testigo (quinidina) (ver la Tabla 13 a continuación).

Tabla 13: CI50 de hERG (A: >10 μ M, B: 1-10 μ M, C: 0,1M-1 μ M)

Compuesto	hERG CI50
10	A
12	A
15	A
17	A
18	A
19	A
21	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 - 4-{5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}morfolina;
 - 4-{5-[3-(2,4-Difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
 - 5 5-[3-(2,4-Difluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)pirimidin-2-amina;
 - N,N*-Dietil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
 - N,N*-Dietil-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
 - N,N*-Dietil-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
 - N,N*-Dietil-5-[3-(5-metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]pirimidin-2-amina;
 - 10 4-{5-[3-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
 - 4-{5-[3-(4-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
 - 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina;
 - 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina;
 - 4-{5-[3-(5-Cloropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
 - 15 4-[4-Metil-5-[3-(5-metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}morfolina;
 - 4-{5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiridin-2-il}morfolina;
 - 5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina;
 - 4-{5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-il}tiomorfolina;
 - N*-Ciclopropil-5-[3-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
 - 20 5-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)piridina;
 - 2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina;
 - 5-[3-(4-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;
 - 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;
 - N*-Ciclopropil-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
 - 25 *N*-Ciclopropil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
 - 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina
 - 5-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
 - 5-[3-(5-Metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
 - 5-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
 - 30 4-{4-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina;
 - 5-[3-(4-Metilfenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina;
 - 4-{4-[3-(5-Metilpiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina;
 - 2-Metil-5-[2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]piridina;
 - 5-[2-[2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-2-metilpiridina;
 - 35 4-{3-Fluoro-4-[3-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}morfolina;
 - 5-[2-[3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-2-metilpiridina;
 - N*-{4-[3-(6-Metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil}oxan-4-amina;

5-Metil-2-{2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}piridina;

5- {2-[4-(4-Fluoropiperidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-2-metilpiridina;

2-Cloro-5-[3-(4-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina

2-Cloro-5-[3-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piridina

- 5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmune o autoinmune, o inhibición del crecimiento tumoral.
- 10 4. El uso de un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 en la fabricación de una composición para el tratamiento de inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmune o autoinmune, o inhibición del crecimiento tumoral.
- 15 5. Un compuesto para su uso según se reivindica en la reivindicación 3, o su uso según se reivindica en la reivindicación 4, en donde la inflamación o enfermedad inflamatoria o trastorno inmune o autoinmune es artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriática), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la inflamación intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una enfermedad
20 inflamatoria pulmonar (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de distrés respiratorio agudo), 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 de los ojos (incluyendo degeneración macular asociada 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
25 primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o sus complicaciones, falla cardíaca crónica, falla cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica (incluyendo accidente cerebrovascular e isquemia-lesión por reperfusión) o infarto del miocardio y/o sus complicaciones o epilepsia.
- 30 6. Un compuesto para su uso según se reivindica en la reivindicación 3, o su uso según se reivindica en la reivindicación 4, en donde la enfermedad se selecciona 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.