



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 754**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04731525 .4**  
86 Fecha de presentación : **06.05.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1625126**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Imidazo- y tiazolopiridinas como inhibidores de JAK3 quinasa.**

30 Prioridad: **09.05.2003 SE 0301373**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Hemmerling, Martin y**  
**Klingstedt, Tomas**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 298 754 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

Imidazo- y tiazolopiridinas como inhibidores de JAK3 quinasa.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazo- y tiazolopiridina que son inhibidores de JAK3 quinasa, a métodos para su preparación, a intermedios y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 La Janus quinasa 3 (JAK3) es un miembro de la familia Janus de proteína quinasas. Aunque los otros miembros de esta familia son expresados por esencialmente todos los tejidos, la expresión de JAK3 está limitada a las células hematopoyéticas. Esto es consistente con su papel esencial en la señalización a través de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 e IL-15, mediante asociación no covalente de JAK3 con la cadena gamma común a estos receptores de múltiples cadenas. Estas citoquinas tienen todas una función compartida por cuanto están implicadas en la diferenciación y proliferación de los linfocitos. Se han identificado poblaciones de pacientes con XSCID con niveles muy reducidos de la proteína JAK3, o con defectos genéticos en la cadena gamma común, sugiriendo que 15 la inmunosupresión debería de resultar del bloqueo de la señalización a través de la ruta de JAK3. Los estudios con animales han sugerido que JAK3 no sólo desempeña un papel crítico en la maduración de linfocitos B y T, sino que JAK3 es necesaria constitutivamente para mantener la función de las células T. La modulación de la actividad inmunitaria a través de este nuevo mecanismo puede ser de utilidad en el tratamiento de trastornos proliferativos de las células T, tales como el rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunitarias.

20 El papel de JAK3 en mastocitos ha sido descrito en ratones carentes del gen para JAK3 (ratones *knockout*). De este modo, la desgranulación inducida por IgE/antígeno y la liberación de mediadores estaban sustancialmente reducidas en mastocitos generados a partir de ratones deficientes en JAK3. La deficiencia en JAK3 no afecta a la proliferación *in vitro* de mastocitos; también se ha demostrado que los niveles de receptores de IgE y los contenidos de mediadores son idénticos en mastocitos de JAK3<sup>-/-</sup> y JAK3<sup>+/+</sup>. Por lo tanto, parece que JAK3 es esencial para la respuesta completa de mastocitos expuestos a IgE. El papel de JAK3 en la activación de los mastocitos ha sido demostrado perfectamente en el sistema murino; sin embargo, no hay datos publicados sobre la función de los mastocitos en los pacientes con AR-SCID. La selección de JAK3 como dianas proporciona la base de un nuevo y eficaz tratamiento de reacciones alérgicas mediadas por mastocitos.

30 Hasta la fecha se ha descrito un número de inhibidores de JAK3; entre ellos están las quinazolinas (Sudbeck, E. A. *et al.* *Clinical Cancer Res.* 5(1999)1569-82, documento WO 00/0202) y las pirrolo[2,3-d]pirimidinas (Blumenkopf, T. A. *et al.* documento WO 99/65909).

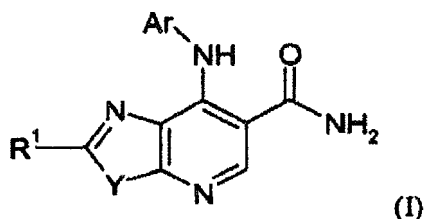
35 En los compuestos de la actual Solicitud, las 4-anilinoquinolin-3-carboxamidas se reivindican como inhibidores de JAK3. Se han descrito previamente compuestos estructuralmente relacionados como inhibidores de quinasas, por ejemplo los documentos WO 00/18761 y WO 98/43960 describen derivados de quinolin-3-carbonitrilos sustituidos. En una publicación reciente (Boschelli, D.H. *et al.* *J. Med. Chem.* 44 (2001) 822-33), se ha demostrado que un compuesto de la presente invención no tiene ninguna capacidad inhibitoria con respecto a la actividad de la proteína 40 tirosina quinasa Src. JAK3 no se menciona en ninguno de los ejemplos de la bibliografía anterior.

El documento WO 02/092571 describe una serie de derivados de quinolina para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por JAK3.

45 El documento US3996233 describe derivados amínicos de imidazo[4,5-b]piridinas, útiles como depresores del sistema nervioso central y como agentes antiinflamatorios.

El documento US3953461 describe derivados amínicos de ácido tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico, ésteres y sus sales, útiles como depresores del sistema nervioso central y como agentes antiinflamatorios.

50 Existe la necesidad de compuestos adicionales que tengan esta actividad, y por lo tanto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



65 en la que:

## ES 2 298 754 T3

Y es NH, S u O;

R<sup>1</sup> es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo -R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>3</sup>;

n es 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> es un enlace, NH, N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, S u O;

p es 0-3;

R<sup>3</sup> es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o R<sup>3</sup> es un anillo fenílico, un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, CN, halógeno, NHCO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH o morfolino;

m es 1 a 4;

Ar es fenilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (él mismo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o ciano, o con átomos de flúor), CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-NR<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>, o una cadena de alquilo C<sub>2-6</sub> que contiene opcionalmente un grupo NR<sup>7</sup> en la cadena y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH y que termina opcionalmente en un grupo cicloalquilo o fenilo, estando los propios grupos cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo;

R<sup>6</sup> es un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un arilo o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o hidroximetilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término alquilo, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, tal como alcoxi, significa cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. El término arilo incluye grupos fenilo y naftilo. Los compuestos de la presente invención incluyen todos los estereoisómeros, los racematos puros y mixtos, y sus mezclas. Los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) también forman un aspecto de la invención.

Preferiblemente, Y es NH o S.

Cuando R<sup>3</sup> es un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, los ejemplos adecuados incluyen morfolina, tiomorfolina, azetidina, imidazolidina, pirrolidina, piperidina y piperazina.

Cuando R<sup>3</sup> es un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno oxígeno y azufre, los ejemplos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, imidazolilo y tetrazolilo.

Preferiblemente, Ar es fenilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con aquellos grupos sustituyentes de los ejemplos aquí. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de hidroximetilo, etilo, [(2-hidroxi)propil]amino]metilo, [(2-hidroxi-1-metiletil)amino]metilo, (1H-imidazol-1-ilmetilo), [(2,3-dihidroxi)propil]amino]metilo, 3-(morfolin-4-ilmetilo), {[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]amino}metilo, {[1-bencil-2-hidroxietil]amino}metilo, (3-hidroxi)pirrolidin-1-il]metilo, {[2-hidroxi-1-feniletil]amino}metilo, {(2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil)amino}metilo, {(2-hidroxi-ciclohexil)amino}metilo, {(2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}metilo, 3-hidroxi)piriperidin-1-il]metilo, {[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}metilo, {[4-(metil-sulfonil)bencil]amino}metilo, y {[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino}metilo.

Los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición adecuada del grupo Ar. Puede estar presente más de un sustituyente, y estos pueden ser iguales o diferentes. Se prefieren uno o dos grupos sustituyentes.

Los compuestos especialmente preferidos de la invención incluyen aquellos ejemplificados aquí, tanto en forma de base libre así como también como sales farmacéuticamente aceptables.

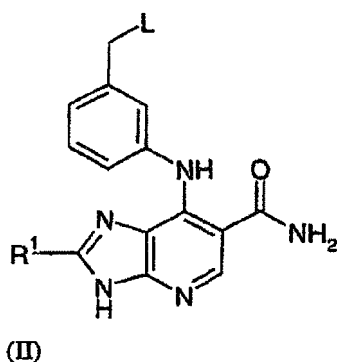
## ES 2 298 754 T3

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos y sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con ácidos tales como ácidos convencionales, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos maleico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico, trifluoroacético y metanosulfónico.

La invención también proporciona un compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK3, que comprende administrar a un mamífero un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende:

(a) para compuestos de fórmula (I) en la que Y es NH y Ar es fenilo sustituido con  $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

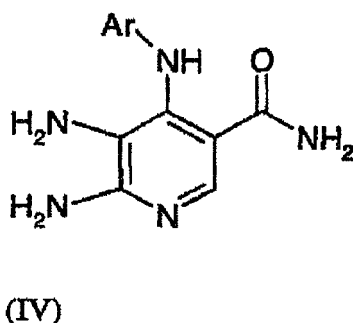


en la que  $\text{R}^1$  es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):



en la que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son como se definen en la fórmula (I), o son derivados protegidos de la misma, o

(b) para compuestos de fórmula (I) en la que Y es NH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



en la que Ar es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, con un compuesto de fórmula (V):



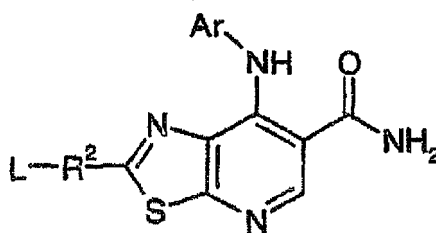
en la que  $\text{R}^1$  es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, o

## ES 2 298 754 T3

(c) para compuestos de fórmula (I) en la que Y es S y R<sup>1</sup> es un grupo -R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>3</sup> en el que R<sup>2</sup> es O o NH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

5

10



15

(VI)

20 en la que Ar es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, R<sup>2</sup> es O o NH, y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VII) o (VIII):

25



30 en las que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, y opcionalmente después de cualquiera de los procesos anteriores:

35

- eliminar cualquiera de los grupos protectores
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

40

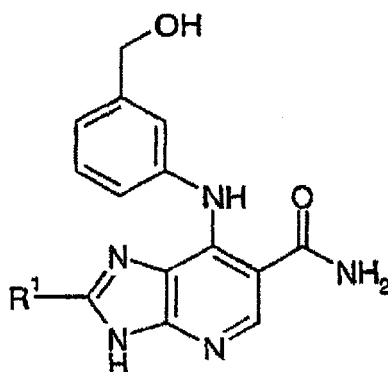
Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando química estándar.

La reacción de los compuestos (II) y (III) se puede llevar a cabo en presencia de DIPA, en un disolvente tal como NMP. Preferiblemente, el grupo saliente L es halógeno, especialmente cloro. Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IX):

45

50

55



60

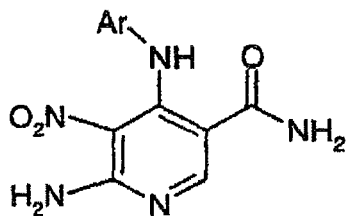
(IX)

65 en la que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (II), con un agente clorante, tal como SOCl<sub>2</sub>, en diclorometano.

## ES 2 298 754 T3

La reacción de los compuestos de fórmula (IV) y (V) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como DMF a temperatura elevada, por ejemplo a alrededor de 120°C, en presencia de un agente oxidante tal como FeCl<sub>3</sub>. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X):

5



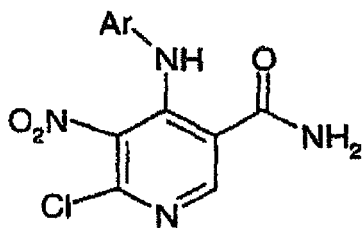
10

15

(X)

20 en la que Ar es como se define en la fórmula (IV), mediante hidrogenación usando un catalizador de paladio en un disolvente prótico, tal como metanol. Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI):

25



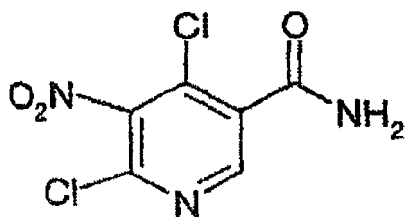
30

35

(XI)

40 en la que Ar es como se define en la fórmula (IV), mediante tratamiento con amoníaco. Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XII):

45



50

55

(XII)

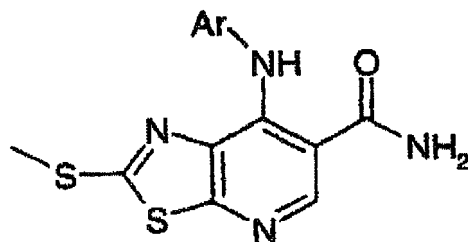
mediante reacción con una amina Ar-NH<sub>2</sub> en la que Ar es como se define en la fórmula (IV), en un disolvente aprótico tal como DMF, a temperatura elevada.

60 La reacción de los compuestos (VI) con (VII) o (VIII) se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Los grupos salientes adecuados para los compuestos (VI) incluyen SO<sub>2</sub>Me y SOMe.

65

## ES 2 298 754 T3

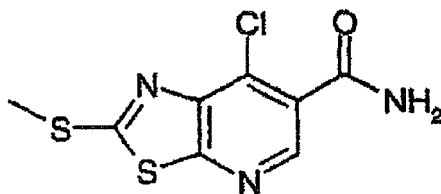
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar oxidando el compuesto azufrado correspondiente (XIII):



15 (XIII)

usando un reactivo tal como ácido 3-cloroperbenzoico, para dar el sulfóxido, o usando permanganato de potasio para dar la sulfona.

20 Los compuestos de fórmula (XIII) se preparan a partir de compuestos de fórmula (XIV):



35 (XIV)

haciéndolos reaccionar con una amina Ar-NH<sub>2</sub>.

40 Se apreciará que puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales usando grupos protectores estándar. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Las enfermedades mediadas por JAK3 incluyen trastornos inflamatorios, inmunológicos y broncopulmonares.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para (a) tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionada de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, rinitis, dermatitis atópica, trastornos de tiroides autoinmunitarios, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia, y otras enfermedades autoinmunitarias, o (b) inhibir proteína tirosina quinasas o Janus quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en tales trastornos o afecciones, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento de asma, artritis reumatoide, y rechazo/transplante del injerto contra el anfitrión.

55 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para (a) tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionada de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, rinitis, dermatitis atópica, trastornos de tiroides autoinmunitarios, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia, y otras enfermedades autoinmunitarias, o (b) inhibir proteína tirosina quinasas o Janus quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un agente inmunosupresor de células T o agentes antiinflamatorios, eficaz en tales trastornos o afecciones, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 La presente invención también se refiere a un compuesto para ser usado en la fabricación de un medicamento para la inhibición de proteínas tirosina quinasas o Janus quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 298 754 T3

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (IA) como un agente terapéutico.

La dosis del compuesto a administrar dependerá de la indicación pertinente, de la edad, del peso y del sexo del paciente, y se puede determinar por el médico. La dosis estará preferiblemente en el intervalo de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg.

Los compuestos se pueden administrar tópicamente, por ejemplo al pulmón y/o a las vías respiratorias, en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de HFA, o formulaciones de polvo seco, por ejemplo formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones parenterales estériles, o mediante administración rectal, por ejemplo en forma de supositorios.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por sí mismos o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención en combinación con un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefieren particularmente composiciones que no contienen material capaz de provocar una reacción adversa, por ejemplo una reacción alérgica.

Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA a presión de los compuestos de la invención se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está deseablemente dividido en forma fina. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro medio másico menor que 10  $\mu\text{m}$ , y se puede suspender en una mezcla de propelentes con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso de C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> o una sal del mismo (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquilsacárico, un tensioactivo perfluorado o polietoxilado, u otro agente dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de una sola dosis o de múltiples dosis, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido con una sustancia excipiente, por ejemplo un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro polioliol. Los excipientes adecuados son azúcares, por ejemplo lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Como alternativa, el compuesto finamente dividido se puede revestir mediante otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es conformar el polvo finamente dividido en esferas, las cuales se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede introducir en el depósito del fármaco de un inhalador de múltiples dosis, por ejemplo el conocido como Turbuhaler®, en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada la cual es inhalada entonces por el paciente. Con este sistema, se suministra al paciente el compuesto activo, con o sin una sustancia excipiente.

Para la administración oral, el compuesto activo se puede mezclar con un adyuvante o un excipiente, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo gelatina o polivinilpirrolidona, y/o un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similar, y después se comprime en comprimidos. Si se requieren comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, se pueden revestir con una disolución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio, y similar. Como alternativa, el comprimido se puede revestir con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto se puede mezclar, por ejemplo, con un aceite vegetal o con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto que usan cualquiera de los excipientes para comprimidos mencionados anteriormente. También, las formulaciones líquidas o semisólidas del fármaco se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones que contienen el compuesto, siendo el resto un azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y propilenglicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante, u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar conjuntamente con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

La expresión “terapia médica”, como se usa aquí, pretende incluir los regímenes profilácticos, de diagnóstico y terapéuticos llevados a cabo *in vivo* o *ex vivo* sobre seres humanos u otros mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo al pulmón y/o a las vías respiratorias, o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles heptafluoroalcanicos y formulaciones de polvo

## ES 2 298 754 T3

seco, o sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente. Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra oralmente.

5 La invención se refiere además a terapias de combinación en las que se administra, concurrente o secuenciadamente, un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable o solvatos del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), con terapia y/o con un agente para el tratamiento de uno cualquiera de asma, rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis.

10 En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, COPD, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes tales como inhibidores de TNF- $\alpha$ , tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D<sub>2</sub>E<sub>7</sub>), y con moléculas inmunoglobulínicas del receptor de TNF (tales como Enbrel<sup>®</sup>), con inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno; fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona; pirazonas tales como fenilbutazona; salicilatos tales como aspirina), con inhibidores de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, y etoricoxib), metotrexato de dosis baja, lefunomida; ciclesonida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina, u oro parenteral u oral.

15 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileutón, ABT-761, fenleutón, tepoxalina, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(sustituidas en 5)-tiofen-2-alquilsulfonamidas, hidrazonas de 2,6-di-terc-butilfenol, metoxitetrahidropiranos tales como ZD-2138 de Zeneca, el compuesto SB-210661, compuestos 2-cianoftalénicos sustituidos con piridinilo, tales como L-739.010, compuestos 2-cianoquinolínicos tales como L-746.530, compuestos indólicos y quinolínicos, tales como MK-591, MK-886 o BAY x 1005.

20 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de receptor para un LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> leucotriénico, seleccionado del grupo que consiste en fenotiazin-3-onas, tales como L-651.392, compuestos amidínicos, tales como CGS-25019c, benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas, tales como BIIL 284/260, y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CPG 45715A) o BAY x 7195.

25 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4, incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D.

30 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de H<sub>2</sub> antihistamínico, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.

35 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de H<sub>2</sub> gastroprotector.

40 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasocronstricor agonista del adrenorreceptor  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

45 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, y telenzepina.

50 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor de  $\beta_1$  hasta  $\beta_4$ , tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol, o metilxantaninas, incluyendo teofilina y aminofilina, cromoglicato sódico, o un antagonista de un receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

55 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un mimético del factor de crecimiento tipo 1 similar a insulina (IGF-1).

60 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, las estromelisininas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agreganasa, especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisinina-1 (MMP-3), estromelisinina-2 (MMP-10), y estromelisinina-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función del receptor de quimioquinas, tal como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C); y CX<sub>3</sub>CR1 para la familia C-X<sub>3</sub>-C.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes antivíricos tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos contra la septicemia, tales como Valant.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares, tales como agentes bloqueantes de los canales de calcio, agentes reductores de lípidos, tales como estatinas, fibratos, agentes beta-bloqueantes, inhibidores de Ace, antagonistas del receptor de angiotensina 2, e inhibidores de la agregación plaquetaria.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes del SNC, tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB, tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comp, tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina, e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos contra el Alzheimer, tales como donepezilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con: (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión, incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> de quinina; (x) agentes contra la gota, por ejemplo coluquina; (xi) inhibidores de xantina oxidada, por ejemplo alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, sulfínpirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) un factor estimulante de colonias de macrófagos/granulocitos (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de NK<sub>1</sub> y NK<sub>3</sub> de taquiquina, seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C, SB-233412 (talnetant), y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa, seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); o (xxiii) una molécula homóloga del receptor quimioatrayente, expresada sobre células TH2 (antagonistas de CRTH2).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en combinación con agentes contra la osteoporosis, tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax, y con agentes inmunosupresores, tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes adecuados a usar en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo AINS) estándar, tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como aspirina, inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares, tales como corticosteroides, y ácidos hialurónicos, tales como hialgán y sinvisc, y antagonistas del receptor de P2X7.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para uso en combinación incluyen:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®)); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores a la baja del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos

## ES 2 298 754 T3

(por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida;

- 5
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa);
- 10
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasas, inhibidores de tirosina quinasas e inhibidores de serina/treonina quinasas, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasas de la familia de EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 15
- (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función  $\alpha v \beta 3$  de integrina y angiostatina);
- 20
- (vi) agentes que dañan la vasculatura, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;
- 25
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que van dirigidas contra las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 30
- (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco y enzima dirigida por genes), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 35
- (ix) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan estirpes celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 40
- 45

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

*Métodos generales.* Todas las reacciones se realizaron en material de vidrio seco en una atmósfera de argón a temperatura ambiente, excepto que se señale de otro modo. Todos los reactivos y disolventes se usaron como se recibieron. Se usó gel de sílice 60 de Merck (0,040-0,063 mm) para la cromatografía en gel de sílice preparativa. Se usó una columna Kromasil KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua, a un caudal de 10 ml/min., para la HPLC preparativa. Las reacciones se monitorizaron a 254 nm mediante HPLC analítica, usando una columna Kromasil C-18 (150 x 4,6 mm) y un gradiente (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) de 5 a 100% de acetonitrilo en agua, a un caudal de 1 ml/min. Las evaporaciones de los disolventes se realizaron a presión reducida usando un evaporador giratorio a una temperatura máxima de 40°C. Los productos se secaron a presión reducida a 40°C.

50

55

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento Varian Inova 400 MHz o Unity-500+. Como referencias internas, se usaron los picos centrales de disolvente de cloroformo-*d* ( $\delta_H$  7,27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub> ( $\delta_H$  2,50 ppm) o metanol-*d*<sub>4</sub> ( $\delta_H$  3,35 ppm). Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un sistema Hewlett Packard 1100 LC-MS, equipado con una cámara de ionización APCI.

60

Se usó gel de sílice 60 de Merck (0,040-0,063 mm) para la cromatografía en gel de sílice preparativa. Se usó una columna Kromasil KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua, a un caudal de 10 ml/min., para la HPLC preparativa. Las reacciones se monitorizaron a 254 nm mediante HPLC analítica, usando una columna Kromasil C-18 (150 x 4,6 mm) y un gradiente (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) de 5 a 100% de acetonitrilo en agua, a un caudal de 1 ml/min. Las evaporaciones de los disolventes se realizaron a presión reducida usando un evaporador giratorio a una temperatura máxima de 40°C. Los productos se secaron a presión reducida a 40°C.

65

## ES 2 298 754 T3

### Tiazolopiridinas

#### Ejemplo 1

##### 5 7-[(2-Etilfenil)amino]-2-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

##### 1a) Ácido 7-hidroxi-2-(metiltio)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito por D.C. Leysen; A. Haemers; W.Bollaert, *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 401.

##### 1b) 7-Cloro-2-(metiltio)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

Se añadió una gota de DMF a una suspensión de 1a finamente molido (3,70 g, 15,3 mmoles) en cloruro de tionilo (100 ml). La suspensión se agitó a 50°C durante 4 h. Se evaporó el cloruro de tionilo. Se añadió tolueno. Después de un corto período de tiempo de agitación, se evaporó el tolueno. Se añadió acetona (125 ml) al residuo bruto, para formar una suspensión que se agitó y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidróxido de amonio frío (25%, 20 ml, 306 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 h y se puso en un frigorífico toda la noche. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó dos veces con agua y se secó a vacío a 70°C toda la noche.

Rendimiento: 2,36 g (72%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,85 (s, 3H). APCI-MS m/z: 259,9 [MH+].

##### 1c) 7-[(2-Etilfenil)amino]-2-(metiltio)[1,3]-tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

Se añadió BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,95 ml, 7,7 mmoles) a una disolución de 1b (2,00 g, 7,7 mmoles) y 2-etilanilina (2,9 ml, 23,1 mmoles) en DMSO (30 ml). La disolución se agitó toda la noche a 110 C. Después de enfriar, la reacción se vertió en agua helada y EtOAc. Se añadió carbonato de sodio (5%) para obtener una disolución alcalina. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con tres porciones de agua y salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (tolueno:EtOAc 1:1).

Rendimiento 1,98 g, 5,75 mmoles (75%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 2,58 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

APCI-MS m/z: 345,2 [MH+].

##### 1d) 7-[(2-Etilfenil)amino]-2-(metilsulfinil)[1,3]-tiazolo-[5,4-b]piridin-6-carboxamida

Una suspensión de 1c (1,00 g, 2,91 mmoles) agitada en diclorometano (15 ml) se enfrió hasta -15°C. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (680 mg, 3,05 mmoles) en porciones. La reacción se agitó durante 1 h, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se paralizó con tiosulfato de sodio (5%). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc como eluyente).

Rendimiento: 910 mg, 2,52 mmoles (87%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,57 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H). APCI-MS m/z: 361,1 [MH+].

##### 1e) 7-[(2-Etilfenil)amino]-2-(metilsulfonyl)[1,3]-tiazolo-[5,4-b]piridin-6-carboxamida

El compuesto 1d (600 mg, 1,74 mmoles) se disolvió en HOAc (16 ml). La disolución se enfrió en un baño de hielo. Cuando la disolución empezó a helarse, se comenzó una adición lenta de permanganato de potasio (560 mg, 3,52 mmoles) disuelto en agua (12 ml). Después de 20 min., la adición estaba terminada. La agitación se continuó durante otros 30 min. Se añadió una disolución saturada de bisulfito de sodio (2,0 ml). Se formó un precipitado. La suspensión se centrifugó, y el sobrenadante se recogió y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio (5%) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (tolueno:EtOAc 4:6).

Rendimiento: 101 mg (15%).

APCI-MS m/z: 377,2 [MH+].

## ES 2 298 754 T3

### 1f) 7-[(2-Etilfenil)amino]-2-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

Se colocó 1e (20 mg, 0,052 mmoles) en un matraz de reacción seco. Se añadió metóxido de sodio (0,35 M en metanol, 0,16 ml, 560  $\mu$ moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se paralizó añadiendo agua. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (tolueno:EtOAc 1:1).

Rendimiento: 10 mg (59%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,23 (dd,  $J = 7,2, 1,9$  Hz, 1H), 7,12 (qd,  $J = 7,3, 5,4$  Hz, 2H), 7,02 (dd,  $J = 7,3, 1,7$  Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,59 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 1,15 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

APCI-MS m/z: 329,2 [MH+].

### Ejemplo 2

#### Trifluoroacetato de 7-[(2-metilfenil)amino]-2-(metiltio)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 1c (100 mg, 0,38 mmoles), 2-metilánilina (0,123 ml, 1,15 mmoles) y trifluoruro de boro-eterato de etilo (0,047 ml, 0,38 mmoles) en DMSO (2 ml). El producto se purificó mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 17 mg, 0,038 mmoles (10%).

APCI-MS m/z: 331,2 [MH+]

### Ejemplo 3

#### Trifluoroacetato de 7-[(3-(hidroximetil)-2-metilfenil)amino]-2-(metiltio)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 1c (100 mg, 0,38 mmoles), 3-(hidroximetil)-2-metilánilina (158 mg, 1,15 mmoles) y trifluoruro de boro-eterato de etilo (0,047 ml, 0,38 mmoles) en DMSO (2 ml). El producto se purificó mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 53 mg, 0,11 mmoles (29%).

APCI-MS m/z: 361,2 [MH+]

Los ejemplos 4-7 se prepararon de una manera análoga a 1f.

### Ejemplo 4

#### 2-[2-(Dimetilamino)etoxi]-7-[(2-etilfenil)amino][1,3]-tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

APCI-MS m/z: 386,2 [MH+].

### Ejemplo 5

#### 2-[3-(Dimetilamino)propoxi]-7-[(2-etilfenil)amino][1,3]-tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

APCI-MS m/z: 400,2 [MH+].

### Ejemplo 6

#### 7-[(2-Etilfenil)amino]-2-(2-morfolin-4-iletóxi)[1,3]tiazolo-[5,4-b]piridin-6-carboxamida

APCI-MS m/z: 428,2 [MH+].

## ES 2 298 754 T3

### Ejemplo 7

7-[(2-Etilfenil)amino]-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino][1,3]-tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida

5 APCI-MS m/z: 441,2 [MH+].

Los ejemplos 8-10 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 1f, usando 1d como agente reaccionante, y a temperatura ligeramente elevada (50°C).

### 10 Ejemplo 8

2-[4-(Aminocarbonil)fenoxi]-7-[(2-etilfenil)amino][1,3]-tiazolo[5,4b]piridin-6-carboxamida

15 APCI-MS m/z: 434,1 [MH+].

### Ejemplo 9

20 *Bis(trifluoroacetato) de 2-(3-aminofenoxi)-7-[(2-etilfenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida*

APCI-MS m/z: 406,1 [MH+].

### 25 Ejemplo 10

*Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-metoxifenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-carboxamida*

APCI-MS m/z: 421,1 [MH+].

30

### *Imidazopiridinas*

### Ejemplo 1

35

*(Sal de) trifluoroacetato de 7-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida*

1a) *4,6-Dicloro-5-nitronicotinato de metilo*

40 El compuesto del título se preparó según el protocolo de J. P. Sanchez y R. D. Gogliottias, J. Heterocyclic Chem. 1993, 30, 855-859.

1b) *6-Cloro-4-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-5-nitronicotinato de metilo*

45 Una disolución de 4,6-dicloro-5-nitronicotinato de metilo (603 mg, 2,40 mmoles), 2-etil-3-hidroximetil-anilina (363 mg, 2,40 mmoles, 1,0 equiv.) y etil(diisopropil)amina (373 mg, 490 µl, 288 mmoles, 1,2 equiv.) se agitó a 50°C toda la noche. La adición de agua, la extracción con acetato de etilo seguido del lavado con salmuera y del secado sobre sulfato de sodio dieron como resultado un producto bruto. Después de cromatografía sobre gel de sílice [metil(*terc*-butil)éter/heptano = 4:1] se obtuvieron 466 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

50

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,37 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,39 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J 7,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (q, J 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

1c) *6-Amino-4-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-5-nitronicotinamida*

55

La reacción se llevó a cabo en un tubo cerrado herméticamente, equipado con una entrada de vidrio. Se colocó el compuesto 1b (436 mg, 1,19 mmoles) en la vasija de reacción, y se condensó el amoníaco líquido a -78°C. Después, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Con una demora de 12 h, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 80°C durante otras 8 h. Después, la vasija de reacción se enfrió hasta -78°C, se abrió y se dejó que se evaporara el amoníaco. La filtración del bruto sobre gel de sílice (EtOAc/acetona = 9:1) proporcionó 239 mg (61%) del compuesto del título puro como un sólido amarillo.

60

RMN <sup>1</sup>H (400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,84 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,13 (d, J 7,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J 7,3 Hz, 1H), 5,14 (t, J 5,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J 5,5 Hz, 2H), 2,64 (q, J 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J 7,3 Hz, 3H).

65

## ES 2 298 754 T3

### 1d) 5,6-Diamino-4-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]-amino]-nicotinamida

El compuesto 1c (2,22 g, 6,71 mmoles) se disolvió en metanol (40 ml), y se añadió paladio (10% sobre carbón, 450 mg). La mezcla se agitó a presión normal en una atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente toda la noche. La filtración sobre celita y la evaporación del disolvente dieron como resultado el compuesto del título como un sólido incoloro con rendimientos cuantitativos.

RMN <sup>1</sup>H (400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (t, J 7,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J 6,7 Hz, 1H), 6,16 (d, J 7,4 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,03 (t, J 5,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J 4,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,72 (q, J 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J 7,4 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 302,2 [MH<sup>+</sup>].

### 1e) (Sal de) trifluoroacetato de 7-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Una disolución del compuesto 1d (18 mg, 59,0 μmoles), benzaldehído (7 mg, 6,6 μl, 66,0 μmoles, 1,1 equiv.) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidratado en DMF (400 μl) se agitó a 120°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetonitrilo (2,5 ml) y agua (2 ml), y se sometió a HPLC de fase inversa. Después de liofilizar, se obtuvieron 8 mg (27%) del compuesto del título como su trifluoroacetato correspondiente, como un polvo blanco. La RMN se registró a partir del producto neutralizado.

RMN <sup>1</sup>H (400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,30 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (t, J 7,4 Hz, 1H), 5,10 (t, J 5,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J 4,7 Hz), 2,72 (q, J 7,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J 7,2 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 388,1 [MH<sup>+</sup>].

Los compuestos del título de los ejemplos 2-26 se prepararon según el procedimiento descrito para el ejemplo 1. En algunos casos, se usó FeCl<sub>3</sub> en vez de ácido p-toluenosulfónico para catalizar la reacción de la etapa 1e.

### 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Bis(trifluoroacetato) de 2-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

(Sal de) trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(3-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

(Sal de) trifluoroacetato de 2-(3,4-dihidroxifenil)-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 2-(3-cianofenil)-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 2-(4-cianofenil)-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

(Sal de) trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 2-(3,4-difluorofenil)-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

(Sal de) trifluoroacetato de 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Bis(trifluoroacetato) de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(1H-imidazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 2-[4-(acetilamino)fenil]-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

(Sal de) trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

(Sal de) bis-trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Bis(trifluoroacetato) de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

## ES 2 298 754 T3

(Sal de) trifluoroacetato de 7-{[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino}-2-(4-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-piridin-3-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[(2-etilfenil)amino]-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

2-[4-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etoxi)fenil]-7-{[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino}-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

### 20 Ejemplo 27

*7-[(2-etil-3-[(2-hidroxi)propil]amino)metil]fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida*

El tratamiento de una suspensión del ejemplo 26 en diclorometano con cloruro de tionilo a temperatura ambiente generó el cloruro correspondiente. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se disolvió en NMP. El cloruro (0,1 M) se trató entonces con 1,5 eq. de 1-amino-propan-2-ol (0,2 M en NMP) y 3 eq. de DIPEA (0,2 M en NMP), y se calentó a 120°C durante 12 h, generando el compuesto del título con buen rendimiento.

Los compuestos del título de los ejemplos 28-93 se prepararon de manera análoga al ejemplo 26.

### Ejemplos 28-93

7-[(2-etil-3-[(2-hidroxi)propil]amino)metil]fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(2-etil-3-[(2-hidroxi)propil]amino)metil]fenil]amino]-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(2-etil-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]metil]fenil]amino]-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{[2-etil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino}-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(3-[(2,3-dihidroxi)propil]amino)metil]-2-etilfenil]amino]-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{[2-etil-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino}-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[[3-[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]amino]metil]-2-etilfenil]amino]-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[[3-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]amino]metil]-2-etilfenil]amino]-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(2-etil-3-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]fenil]amino)-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(2-etil-3-[(3-hidroxi)pirrolidin-1-il]metil]fenil]amino)-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{[2-etil-3-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]metil]-fenil]amino}-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(2-etil-3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]fenil]amino)-2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

## ES 2 298 754 T3

7-[[2-etil-3-({[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil)fenil]amino]-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

5 7-[(2-etil-3-({[(2-hidroxiciclohexil)amino]metil}fenil)amino)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[[2-etil-3-({[(1R,2S)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}metil)fenil]amino]-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

10 7-[[2-etil-3-({[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil)fenil]amino]-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-({2-etil-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

15 7-[[2-etil-3-({[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}metil)fenil]amino]-2-[4-(2-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

20 7-[[2-etil-3-({[4-(metilsulfonil)bencil]amino}metil)-fenil]amino]-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{{3-({[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etil]amino}metil)-2-etilfenil]amino}-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

25 7-[(2-etil-3-({[(2-hidroxipropil)amino]metil}fenil)amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[(2-etil-3-({[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]metil)-fenil]amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

30 Trifluoroacetato de 7-[[2-etil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

35 7-[(3-({[(2,3-dihidroxipropil)amino]metil-2-etilfenil)amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

Trifluoroacetato de 7-[[2-etil-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

40 7-{{3-({[(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]amino}-metil)-2-etilfenil]amino}-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{{3-({[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]amino}metil)-2-etilfenil]amino}-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

45 7-[(2-etil-3-{{4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]metil}fenil)-amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

50 7-{{2-etil-3-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[[2-etil-3-({[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}metil)-fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

55 7-[(2-etil-3-{{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil]amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[[2-etil-3-({[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

60 7-[(2-etil-3-{{[(2-hidroxiciclohexil)amino]metil}fenil)-amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

65 7-[[2-etil-3-({[(1R,2S)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}metil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-[[2-etil-3-({[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

## ES 2 298 754 T3

- 7-({2-etil-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 5 7-{{2-etil-3-({[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-metil)fenil}amino}-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- Trifluoroacetato de 7-{{2-etil-3-({[4-(metilsulfonyl)-bencil]amino}metil)fenil}amino}-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 10 7-[(2-etil-3-{{(2-hidroxipropil)amino}metil}fenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-[(2-etil-3-{{(2-hidroxi-1-metiletil)amino}metil}fenil)-amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 15 Trifluoroacetato de 7-{{2-etil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-fenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-[(3-{{(2,3-dihidroxipropil)amino}metil}-2-etilfenil)-amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 20 Trifluoroacetato de 7-{{2-etil-3-(morfolin-4-ilmetil)-fenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 25 7-{{3-{{[(1S)-1-bencil-2-hidroxi]etil}amino}metil}-2-etilfenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-[(2-etil-3-{{4-(2-hidroxi)etil}piperazin-1-il}metil}fenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 30 7-({2-etil-3-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-{{[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}metil}-fenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 35 7-[(2-etil-3-{{(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il}metil}-fenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 40 7-{{2-etil-3-{{[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil}fenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-[(2-etil-3-{{(2-hidroxiciclohexil)amino}metil}fenil)-amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 45 7-{{2-etil-3-{{[(1R,2S)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}metil}fenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-{{[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil}fenil}amino}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 50 7-({2-etil-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 55 7-[(2-etil-3-{{(2-hidroxipropil)amino}metil}fenil)-amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-[(2-etil-3-{{(2-hidroxi-1-metiletil)amino}metil}fenil)-amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 60 Trifluoroacetato de 7-{{2-etil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-fenil}amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-[(3-{{(2,3-dihidroxipropil)amino}metil}-2-etilfenil)-amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 65 Trifluoroacetato de 7-{{2-etil-3-(morfolin-4-ilmetil)-fenil}amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

## ES 2 298 754 T3

7-([3-([(1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]amino)-metil]-2-etilfenil)amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

5 7-([2-etil-3-([4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil)-fenil]-amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-([2-etil-3-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]fenil]amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

10 7-([2-etil-3-([(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino)metil]-fenil)amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-([2-etil-3-([(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil)fenil]amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

15 7-([2-etil-3-([(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino)metil]fenil)amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

20 7-([2-etil-3-[(2-hidroxiciclohexil)amino]metil]fenil)-amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-([2-etil-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil]amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

### Datos farmacológicos

25 *Ensayo de HTRF de JAK3*

El ensayo de JAK3 quinasa utiliza una proteína de fusión (el dominio de Jak3 quinasa fusionado a Glutaciona-S-transferasa, GST), coexpresada en *E. coli* con GroEL/S, y purificada mediante cromatografía de afinidad en Glutaciona-Sefarosa. La enzima se diluye en 10 mM de Tris-HCl, 150 mM de NaCl, 5% de manitol, 2 mM de 2-mercaptoetanol y 30% de glicerina. El sustrato en la reacción de quinasa es un péptido biotinilado del sitio de autofosforilación de JAK3 (biotina-LPDKDYVVREPG), usado a 2  $\mu$ M. Las condiciones del ensayo fueron las siguientes: se incuban JAK3, compuesto y sustrato en 25 mM de Trizma base, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 5 mM de MnCl<sub>2</sub>, 0,05% de Triton X-100 y 2  $\mu$ M de ATP, durante 45 min. a RT. El volumen de la reacción es 20  $\mu$ M. Se añade disolución de parada para una concentración final de 100  $\mu$ M de EDTA. Finalmente, se añaden 0,065 mg/ml de PT66-K y 10,42  $\mu$ M de SA-XL665 en 50 mM de Hepes, 0,5 M de KF y 0,1% de BSA. La placa se lee en un instrumento Discovery después de 60 min. de incubación.

Los compuestos de los ejemplos tienen una IC<sub>50</sub> menor que 25  $\mu$ M.

40

45

50

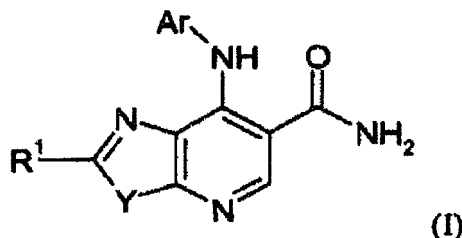
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

Y es NH, S u O;

R<sup>1</sup> es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo -R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>3</sup>;

n es 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> es un enlace, NH, N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, S u O;

p es 0-3;

R<sup>3</sup> es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o R<sup>3</sup> es un anillo fenílico, un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, S(O)<sub>n</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, CN, halógeno, NHCO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH o morfolino;

m es 1 a 4;

Ar es fenilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (él mismo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o ciano, o con átomos de flúor), CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-NR<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>, o una cadena de alquilo C<sub>2-6</sub> que contiene opcionalmente un grupo NR<sup>7</sup> en la cadena y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH y que termina opcionalmente en un grupo cicloalquilo o fenilo, estando los propios grupos cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo;

R<sup>6</sup> es un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un arilo o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o hidroximetilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es NH o S.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroximetilo, etilo, [(2-hidroxipropil)-amino]metilo, [(2-hidroxi-1-metiletil)amino]metilo, (1H-imidazol-1-ilmetilo), [(2,3-dihidroxipropil)amino]metilo, 3-(morfolin-4-ilmetilo), {[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)-etil]amino}metilo, {[1-bencil-2-hidroxietil]amino}metilo, (3-hidroxipiperidín-1-il)metilo, {[2-hidroxi-1-feniletil]-amino}metilo, {(2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil)-amino}metilo, {(2-hidroxiciclohexil)amino}metilo, {(2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino}metilo, 3-hidroxipiperidín-1-ilmetilo, {[1-(hidroximetil)-2-metil-propil]amino}metilo, o {[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etil]amino}metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

## ES 2 298 754 T3

- 7-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 bis(trifluoroacetato) de 2-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[(2-etilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 5 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(1H-imidazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etilfenil)amino]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 10 7-[(2-etilfenil)amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etilfenil)amino]-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 15 7-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etilfenil)amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etilfenil)amino]-2-piridin-3-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 20 7-[(2-etilfenil)amino]-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 25 7-[[2-etil-3-(hidroximetil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etil-3-[[2-hidroxiopropil]amino]metil)-fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 30 7-[[3-([2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-metil]-2-etilfenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[(2-etil-3-[[2-hidroxiopropil]amino]metil)fenil]-amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 35 7-[(2-etil-3-[[2-hidroxi-1-metiletil]amino]metil)-fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[2-etil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 40 7-[[3-([2,3-dihidroxiopropil]amino)metil]-2-etilfenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[2-etil-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 45 7-[[3-([1S]-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil)-amino]metil]-2-etilfenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[3-([1S]-1-bencil-2-hidroxietyl]amino)metil]-2-etilfenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 50 7-[[2-etil-3-[[3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]fenil]-amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[2-etil-3-([11S]-2-hidroxi-1-feniletil]amino)-metil]fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 55 7-[(2-etil-3-[[2R]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[2-etil-3-([1S,2S]-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino)metil]fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 60 7-[[2-etil-3-[[2-hidroxiciclohexil]amino]metil]fenil]-amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida  
 7-[[2-etil-3-([1R,2S]-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino)metil]fenil]amino]-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 65

## ES 2 298 754 T3

- 7-{{2-etil-3-(((1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil)amino)metil}fenil}amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 5 7-{{2-etil-3-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil}-amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-(((1-(hidroximetil)-2-metilpropil)amino)-metil)fenil}amino)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 10 7-{{2-etil-3-(((2-hidroxi)propil)amino)metil}fenil)-amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-(((2-hidroxi-1-metiletil)amino)metil)-fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 15 7-{{2-etil-3-((1H-imidazol-1-ilmetil)fenil)amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 20 7-{{3-(((2,3-dihidroxi)propil)amino)metil}-2-etilfenil)-amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-((morfolin-4-ilmetil)fenil)amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 25 7-{{3-(((1S)-1-bencil-2-hidroxi)etil)amino)metil}-2-etilfenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil}-amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 30 7-{{2-etil-3-(((1S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)metil}-fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-(((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 35 7-{{2-etil-3-(((1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil)amino)metil}fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-(((2-hidroxiciclohexil)amino)metil)fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 40 7-{{2-etil-3-(((1R,2S)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi)fenil)-1-metiletil)amino)metil}fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 45 7-{{2-etil-3-(((1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil)amino)metil}fenil}amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil}-amino)-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 50 7-{{2-etil-3-(((2-hidroxi)propil)amino)metil}fenil)-amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{2-etil-3-(((2-hidroxi-1-metiletil)amino)metil)-fenil}amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 55 7-{{2-etil-3-((1H-imidazol-1-ilmetil)fenil)amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{3-(((2,3-dihidroxi)propil)amino)metil}-2-etilfenil}amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 60 7-{{2-etil-3-((morfolin-4-ilmetil)fenil)amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 7-{{3-(((1S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil)amino)-metil}-2-etilfenil}amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida
- 65 7-{{2-etil-3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil}-amino)-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

## ES 2 298 754 T3

7-{{2-etil-3-({[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}metil)-fenil}amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

5 7-{{2-etil-3-({[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil}fenil)amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{{2-etil-3-({[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino}metil)fenil}amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida)

10 7-{{2-etil-3-({[(2-hidroxiciclohexil)amino]metil}fenil)-amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

7-{{2-etil-3-({[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil)-amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

15 7-{{2-etil-3-({[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-metil)fenil}amino}-2-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en terapia.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por JAK3.

30 8. Uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad o afección es asma, rechazo/transplante del injerto contra el anfitrión o artritis reumatoide.

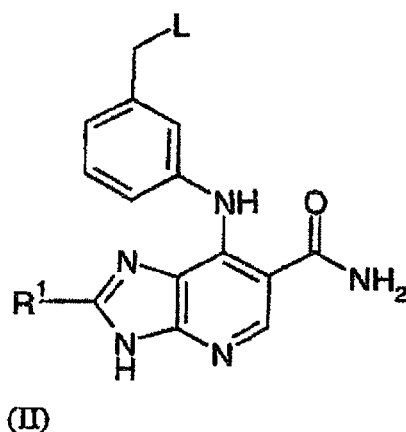
9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

35 (a) para compuestos de fórmula (I) en la que Y es NH y Ar es fenilo sustituido con  $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

40

45

50



55

en la que  $\text{R}^1$  es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):

60



(III)

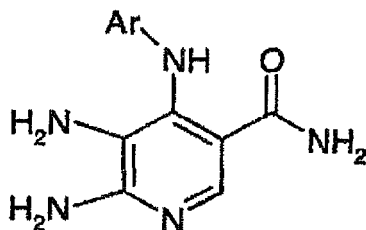
65

en la que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son como se definen en la fórmula (I), o son derivados protegidos de la misma, o

ES 2 298 754 T3

(b) para compuestos de fórmula (I) en la que Y es NH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

5



10

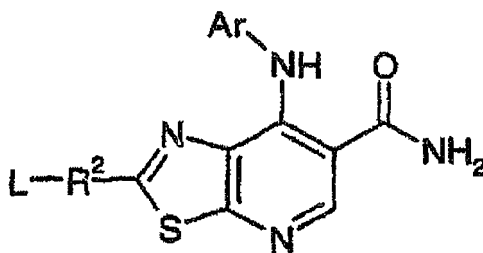
15 en la que Ar es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, con un compuesto de fórmula (V):



20 en la que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, o

(c) para compuestos de fórmula (I) en la que Y es S y R<sup>1</sup> es un grupo -R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>3</sup> en el que R<sup>2</sup> es O o NH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

25



30

35

(VI)

40 en la que Ar es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma, R<sup>2</sup> es O o NH, y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VII) o (VIII):



45



50 en las que R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (I), o es un derivado protegido de la misma,

y opcionalmente después de cualquiera de los procesos anteriores:

55

- eliminar cualquiera de los grupos protectores
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

60

65