



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 021**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07703872 .7**
96 Fecha de presentación : **15.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1979351**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo como catepsina K e inhibidores S.**

30 Prioridad: **16.01.2006 EP 06100357**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2010

73 Titular/es: **N.V. ORGANON**
P.O. Box 20
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es: **Cai, Jiaqiang;**
Rankovic, Zoran;
Jones, Philip, Stephen;
Bennett, David, Jonathan;
Cumming, Iain y
Gillespie, Jonathan

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 342 021 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

Derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo como catepsina K e inhibidores S.

5 La presente invención se refiere a derivados 6-fenil-1H-imiazol[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo, a composiciones farmacéuticas que lo comprenden, así como al uso de estos derivados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con catepsina S y/o catepsina K tales como osteoporosis, aterosclerosis, inflamación y enfermedades inmunes, tales como artritis reumatoide, y dolor crónico, tal como dolor neuropático.

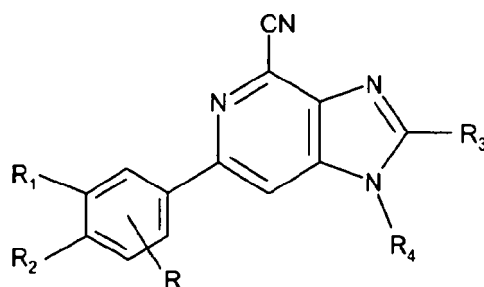
10 Las proteasas cisteína representan una clase de peptidasas caracterizadas por la presencia de un resto cisteína en el sitio catalítico de la enzima, y estas proteasas están asociadas con la degradación y el procesamiento normal de las proteínas. Muchos trastornos o enfermedades patológicos son el resultado de la actividad anormal de las proteasas cisteína tal como una sobreexpresión o activación potenciada. Las catepsinas cisteína, por ejemplo, catepsina B, K, L, S, V, F son una clase de enzimas lisosomales que están implicadas en diversos trastornos que incluyen inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, tumores, enfermedades coronarias, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas.

20 La catepsina S se expresa principalmente en células presentadoras de antígenos y desempeña un papel principal en la presentación antigénica por degradación de la cadena no variable que está asociada con el complejo principal de histocompatibilidad de clase II. Ratones carentes de catepsina S mostraron resistencia marcada para desarrollar artritis inducida por colágeno y miastenia grave autoinmune (Nakagawa *et al.*, *Immunity*, 10, 207, 1999; Yang *et al.*, 174, 1729, 2005). Se ha demostrado que la catepsina S degrada todos los componentes principales de la matriz extracelular y se ha implicado en la respuesta patogénica que conduce a la aterosclerosis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Shi *et al.*, *Immunity*, 10, 197, 1999; Zheng *et al.*, *J Clin. Invest.*, 106, 1081, 2000). La catepsina S también se ha indicado para el dolor (documento WO 2003020278).

30 La catepsina K presenta fuerte actividad colagenolítica, elastasa y gelatinasa (Bromme *et al.*, *J. Biol., Chem.*, 271, 2126-2132, 1996) y se expresa predominantemente en los osteoclastos (Bromme y Okamoto, *Biol. Chem. Hopp-Seyler*, 376, 379-384, 1995). Esta escinde proteínas clave de la matriz ósea, incluyendo colágeno de tipo I y II (Kaffienah *et al.*, *Biochem. J.* 331, 727-732, 1998), gelatina, osteopontina y osteonectina, y como tal está implicada en el metabolismo de la matriz extracelular necesaria para el desarrollo y remodelación normal del hueso (Bossard *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271, 12517-12524, 1996). La inhibición de la catepsina K debe dar como resultado la disminución de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Los inhibidores de catepsina K pueden por lo tanto representar nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento en seres humanos de patologías tales como osteoporosis. Sukhova *et al.* (*J. Clin. Invest.* 102, 576-583, 1998) han demostrado que células (macrófagos) que migran hacia el interior y se acumulan en el interior de placas ateroscleróticas que se desarrollan en seres humanos también sintetizan las potentes elastasas Catepsina K y S. La degradación de la matriz, particularmente la capa fibrosa de dichas placas, es un proceso crucial en la destabilización de la lesión aterosclerótica. Por tanto, el metabolismo del colágeno y de la elastina, componentes de la matriz extracelular, que confieren integridad estructural después de la lesión de la capa fibrosa, puede influenciar críticamente sobre las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, tales como trombosis de la arteria coronaria como resultado de la rotura de una placa aterosclerótica. La inhibición de las catepsinas K y/o S en sitios de placas propensas a rotura pueden por tanto representar un modo eficaz de prevención de dichos eventos. En la solicitud de patente internacional WO 03/020278 (Novartis Pharma GMBH), se han descrito derivados de 4-Amino-pirimidina-2-carbonitrilo como inhibidores de catepsinas K y/o S, aunque en el documento WO 04/000819 (ASTRAZENEKA AB) recientemente se han descrito derivados estructuralmente relacionados de 4-amino-pirimidina-2 carbonitrilo como inhibidores de Catepsina S. Del mismo modo se han descrito pirrolo-pirimidinas como inhibidores de catepsina K y/o S en el documento WO 03/020721 (Novartis Pharma GMBH) y en el documento WO 04/000843 (ASTRAZENEKA AB). Recientemente, en la solicitud de patente internacional WO 05/085210 (Ono Pharmaceutical Co.) se han descrito sistemas aromáticos que contienen nitrógeno bicíclico sustituido con carbonitrilo como inhibidores de proteasa cisteína útiles en el tratamiento de la osteoporosis.

50 Sigue existiendo una necesidad de más inhibidores de catepsina, específicamente para compuestos que tienen una actividad inhibidora preferencial para catepsina S en comparación con catepsina K.

55 Por tanto el objeto de la presente invención proporciona derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo que tienen la Fórmula I general



Fórmula I

ES 2 342 021 T3

en la que

R es un sustituyente orto o meta opcional seleccionado entre halógeno y alquiloxi (C₁₋₄);

5 R₁ es alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄), halógeno o CF₃;

R₂ es H, alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄) o halógeno;

10 R₃ es H o (CH₂)_n-NR₅R₆;

R₄ es H o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con COOR₇ o NR₈R₉;

15 R₅ y R₆ son independientemente H, cicloalquilo (C₃₋₈), quinuclidin-3-ilo, alqueno (C₂₋₆) o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituidos con halógeno, CF₃, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo (C₆₋₁₀), un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OH, alquiloxi (C₁₋₆), ariloxi (C₆₋₁₀), COOR₁₀, CONR₁₁R₁₂, NR₁₃R₁₄ o NR₁₃SO₂alquilo (C₁₋₄); o

20 R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8, que comprende opcionalmente de forma adicional 1 o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR₁₅, estando el anillo opcionalmente sustituido con oxo, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₈), NR₁₆,R₁₇ o CONR₁₈,R₁₉;

R₇ es H o alquilo (C₁₋₄);

25 R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo (C₁₋₄) (opcionalmente sustituido con dialquilamino (C₁₋₄)) o cicloalquilo (C₃₋₈); o

R₈ y R₉ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₀ es H o alquilo (C₁₋₄);

30 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

35 R₁₃ y R₁₄ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₃ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

40 R₁₅ es H, alquilo (C₁₋₄) (opcionalmente sustituido con OH, alquiloxi (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), o CONR₂₁,R₂₂) fenilo, piridilo, COR₂₀ o CONR₂₁,R₂₂;

45 R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₆ y R₁₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₈ y R₁₉ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄);

50 R₂₀ es H, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₈), alquiloxi (C₁₋₄) o furilo;

R₂₁ y R₂₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

55 R₂₁ y R₂₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

n es 0 ó 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Los compuestos son inhibidores de la catepsina S y catepsina K y, por lo tanto, pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis, aterosclerosis, inflamación y trastornos inmunes, tales como artritis reumatoide y dolor crónico, tal como dolor neuropático.

65 El término alquilo (C₁₋₆), como se usó en la definición de la fórmula I, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tales como hexilo, pentilo, 3-metil-butilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo. El término alquilo (C₁₋₄) significa un grupo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, tales como butilo, isobutilo, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

ES 2 342 021 T3

En el término alquiloxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆) tiene el significado que se ha dado anteriormente.

El término alqueno (C₂₋₆), como se usó en la definición de la fórmula I, significa un grupo alqueno ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tales como 2-hexeno, 2-penteno, 3-metil-2-butenilo, 2-propeno (alilo), 1-metileteno (β -alil) o eteno.

El término cicloalquilo (C₃₋₈) significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-8 átomos de carbono, tales como ciclooctilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo y ciclopropilo. El término quinuclidin-3-ilo significa 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo.

El término arilo (C₆₋₁₀) significa un radical obtenido a partir de un grupo aromático que tiene 6-10 átomos de carbono tales como por ejemplo fenilo y naftilo.

El término grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros como se usó en la definición de R₅ y R₆ significa un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, oxadiazolilo y similares. Los grupos heteroarilo preferidos son 2-piridilo, 3-piridilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,2-oxazol-3-ilo y 5-metil-isoxazol-3-ilo. En la definición de la fórmula I R₅ y R₆ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, tal como un anillo de azetidina, de pirrolidina, de piperidina o de 1H-azepina. Dichos anillos pueden contener 1 o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, SO₂ o NR₁₅ para formar anillos tales como un anillo de morfolina, de tiomorfolina, de 4-dioxo-4-tiomorfolina, de hexahidro-1,4-oxazepina, de piperazina, de homopiperazina, de imidazolidina o de tetrahidrotiazol. En la definición de la fórmula I R₈ y R₉ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, tales como un anillo de azetidina, de pirrolidina, de piperidina o de 1H-azepina. Dichos anillos pueden comprender adicionalmente un heteroátomo seleccionado entre O y S para formar anillos tales como un anillo de morfolina, de tiomorfolina, de hexahidro-1,4-oxazepina o de tetrahidrotiazol.

En la definición de la fórmula I R₁₁ y R₁₂ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, tales como un anillo de azetidina, de pirrolidina, de piperidina o de 1H-azepina. Dichos anillos pueden comprender adicionalmente un heteroátomo seleccionado entre O y S para formar anillos tales como un anillo de morfolina, de tiomorfolina, de hexahidro-1,4-oxazepina o de tetrahidrotiazol.

En la definición de la fórmula I R₁₃ y R₁₄ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, tal como un anillo de azetidina, de pirrolidina, de piperidina o de 1H-azepina. Dichos anillos pueden comprender adicionalmente un heteroátomo seleccionado entre O y S para formar anillos tales como un anillo de morfolina, de tiomorfolina, de hexahidro-1,4-oxazepina o de tetrahidrotiazol.

En la definición de la fórmula I R₁₆ y R₁₇ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, tal como un anillo de azetidina, de pirrolidina, de piperidina o de 1H-azepina. Dichos anillos pueden comprender adicionalmente un heteroátomo seleccionado entre O y S para formar anillos tales como un anillo de morfolina, de tiomorfolina, de hexahidro-1,4-oxazepina o de tetrahidrotiazol.

En la definición de la fórmula I R₂₁ y R₂₂ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, tal como un anillo de azetidina, de pirrolidina, de piperidina o de 1H-azepina. Dichos anillos pueden comprender adicionalmente un heteroátomo seleccionado entre O y S para formar anillos tales como un anillo de morfolina, de tiomorfolina, de hexahidro-1,4-oxazepina o de tetrahidrotiazol.

El término halógeno significa F, Cl, Br, o I. Cuando el halógeno es un sustituyente en un grupo alquilo, se prefiere F. Un grupo alquilo sustituido con halógeno preferido es trifluorometilo.

En una realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que R está ausente;

R₁ es alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄) o CF₃;

R₂ es H, alquilo (C₁₋₄) o alquiloxi (C₁₋₄);

R₃ es H o (CH₂)_n-NR₅R₆;

R₄ es H o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con COOR₇ o NR₈R₉;

R₅ y R₆ son independientemente H, cicloalquilo (C₃₋₈), alqueno (C₂₋₆) o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con halógeno, CF₃, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo (C₆₋₁₀), un grupo heteroarilo de 5 ó 6, OH, alquiloxi (C₁₋₆), arilo (C₆₋₁₀), COOR₁₀, CONR₁₁R₁₂ o NR₁₃R₁₄; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8, que comprende opcionalmente de forma adicional 1 o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR₁₅, estando el anillo opcionalmente sustituido con oxo, alquilo (C₁₋₄), NR₁₆, R₁₇ o CONR₁₈, R₁₉;

R₇ es H o alquilo (C₁₋₄);

ES 2 342 021 T3

R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo (C₃₋₈); o

R₈ y R₉ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

5

R₁₀ es H o alquilo (C₁₋₄);

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

10

R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₃ y R₁₄ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

15

R₁₃ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₅ es H, fenilo, piridilo, COR₂₀ o CONR₂₁,R₂₂;

20

R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₆ y R₁₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

25

R₁₈ y R₁₉ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄);

R₂₀ es H, alquilo (C₁₋₄) o furilo;

R₂₁ y R₂₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

30

R₂₁ y R₂₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S; y

n es 0 ó 1;

35

con la condición de que uno de R₃ y R₄ sea H;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40

Son preferidos en la invención aquellos compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que R₁ es CF₃. Son adicionalmente preferidos los compuestos de fórmula 1 en la que R₂ es alquiloxi (C₁₋₄). Son especialmente preferidos los compuestos de la invención en los que R₁ es CF₃ y R₂ es etoxi.

45

Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo específicamente preferidos de la invención son:

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético;

50

- ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-butírico;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-oxo-piperazina-1-ilmetil)-1H-imidazo-[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo;

55

- 2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo;

60

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo;

- 1-(2-dimetilamino-etil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo;

65

- 1-(3-dimetilamino-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo; y

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 1-etil-2-(piridin-4-ilaminometil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

5 - 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

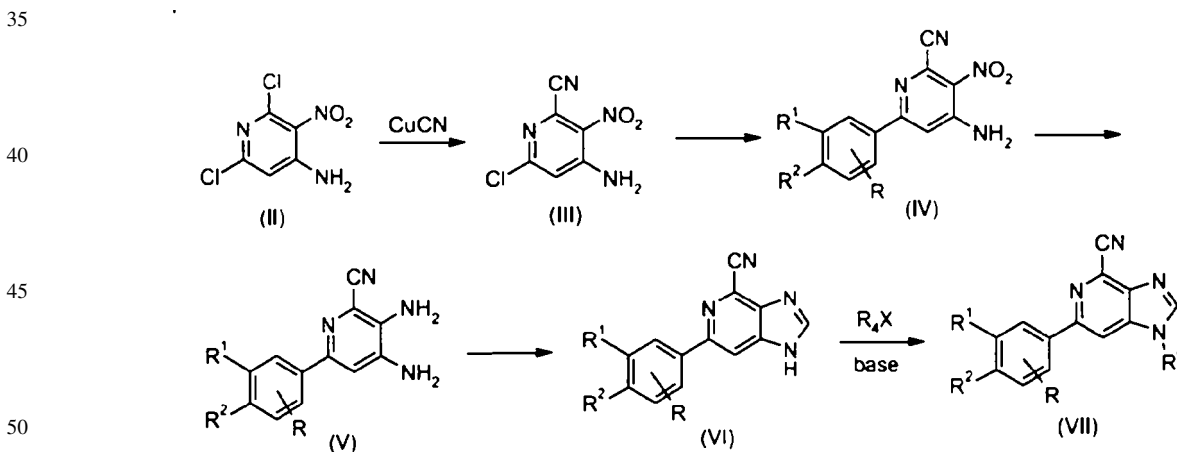
- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención proporciona en un aspecto adicional composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo que tiene la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la Fórmula general I pueden prepararse, como se describe en el Esquema 1, mediante cianación selectiva de 4-amino-2,6-dicloro-3-nitropiridina (II) con cianuro de cobre para producir 4-amino-6-cloro-2-ciano-3-nitropiridina (III). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio del intermedio (III) con ácidos aril borónicos o compuestos de arilestaño, en los que los grupos arilo están sustituidos con R, R₁ y R₂, teniendo cada uno el significado que se ha definido anteriormente, proporciona derivados de 4-amino-2-ciano-3-nitro-6-fenilpiridina de fórmula (IV) en forma de un producto. La reducción del grupo nitro del intermedio (IV) con polvo de Fe o SnCl₂ en condiciones ácidas o la hidrogenación catalizada con paladio proporciona un derivado de 2-ciano-3,4-diamino-6-fenilpiridina de fórmula (V) en forma del producto. El tratamiento del compuesto (V) con ortoformiato de trietilo en presencia de un catalizador de ácido de Lewis, por ejemplo triflato de iterbio, proporciona un derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de fórmula (VI). La derivatización adicional desde la posición N¹ de compuestos de fórmula (VI) puede conseguirse por alquilación directa en condiciones básicas con un compuesto de fórmula R₄X, en la que R₄ tiene el significado que se ha definido anteriormente y en la que X es un grupo saliente, tal como Br, Cl, OMs u OTf, o por alquilación en condiciones de Mitsunobu con un compuesto de fórmula R₄X, en la que X es igual a OH.

Esquema 1



55 Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la Fórmula general I, en la que R₄ representa un grupo alquilo (C₁₋₆) sustituido con NR₃R₃, pueden prepararse ventajosamente partiendo del derivado de bromuro correspondiente de fórmula VIII (Esquema 2), en la que R, R₁ y R₂ tienen el significado que se ha definido anteriormente y en la que m es 1-5. El reemplazo directo de bromuro del compuesto (VIII) con amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metanol o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada proporciona el compuesto con general formula (IX) en forma del producto.

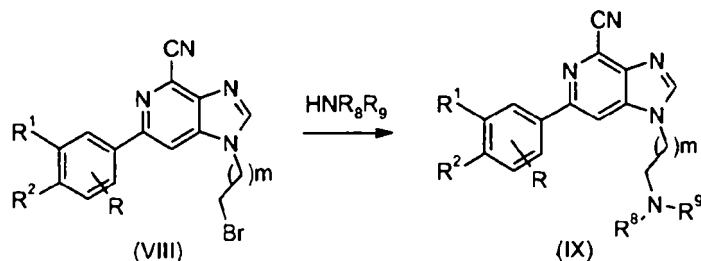
65

ES 2 342 021 T3

Esquema 2

5

10



15

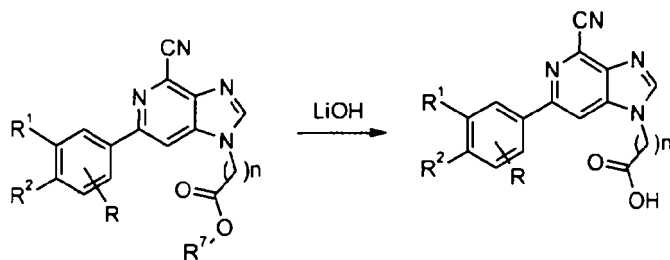
Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de Fórmula general I, en la que R_4 representa un grupo alquilo (C_{1-6}) sustituido con una función de ácido carboxílico, pueden prepararse ventajosamente partiendo del derivado de éster correspondiente mediante hidrólisis promovida por hidróxido de litio o hidróxido sódico como se describe en el esquema 3.

20

Esquema 3

25

30



35

40

45

En un método alternativo para la introducción de un grupo amino en la posición 2 del resto de 1H-imidazo[4,5-c]piridina, puede sintetizarse un compuesto que tiene la fórmula (XII) mediante la ruta como se describe en el esquema 4. La reducción del grupo nitro de 4-amino-6-cloro-2-ciano-3-nitropiridina (III) con Fe o SnCl_2 en condiciones ácidas o por hidrogenación catalizada con paladio proporciona 6-cloro-2-ciano-3,4-diaminopiridina (X) en forma del producto. El tratamiento del compuesto (X) con cloruro de amonio sustituido con diclorometileno- N,N' - R_5R_6 , en la que R_5 y R_6 tienen el significado que se ha definido anteriormente, en cloroformo/acetronitrilo a la temperatura de reflujo produce un derivado de 2-amino-6-cloro-4-ciano-1H-imidazo[4,5-c]piridina de fórmula (XI). El acoplamiento cruzado catalizado con paladio u otro metal de transición de un compuesto de fórmula (XI) con ácido aril borónico o arilestano, en el que los grupos arilo están sustituidos con R , R_1 y R_2 , que tienen el significado que se ha definido previamente, produce un derivado de 2-amino-6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de fórmula (XII) en forma del producto deseado.

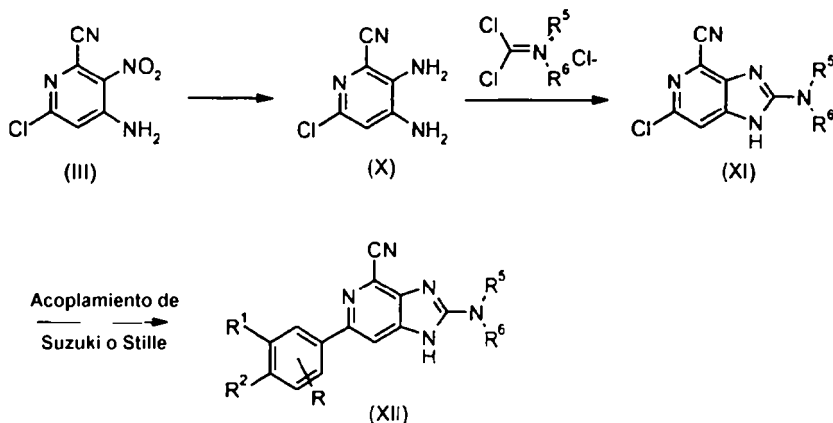
50

Esquema 4

55

60

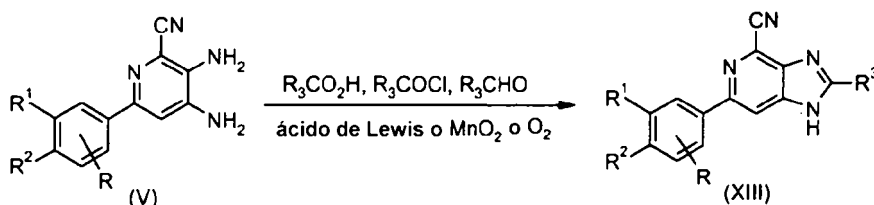
65



ES 2 342 021 T3

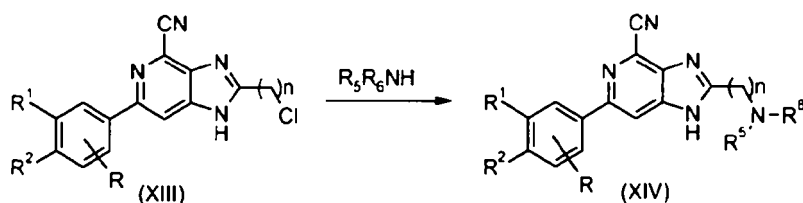
En otro método más, para la introducción de un grupo R_3 en la posición 2 del resto de 1H-imidazo[4,5-c]piridina, puede sintetizarse un compuesto que tiene la fórmula (XIII) mediante condensación de un derivado de 2-ciano-3,4-diamino-6-fenilpiridina de fórmula (V), en la que R, R_1 y R_2 tienen el significado que se ha definido anteriormente, con un ácido apropiado, cloruro de acilo, ortoformiato o aldehído en diversas condiciones como se ilustra en el esquema 5.

Esquema 5



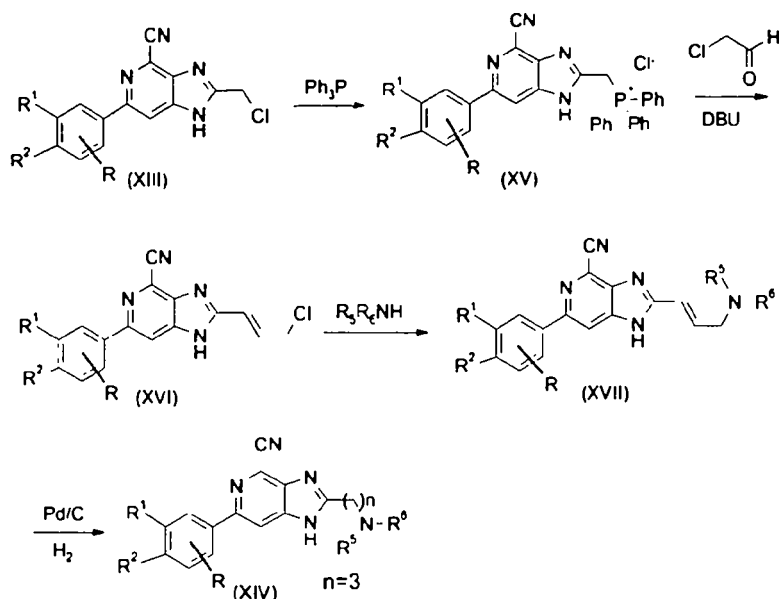
Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de Fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo alquilo (C_{1-6}) sustituido con NR_5R_6 , pueden prepararse ventajosamente partiendo del derivado de alquilo sustituido con cloro correspondiente de la fórmula XIII como se ilustra en el esquema 6. La sustitución de cloruro de los compuestos (XIII) con diversas aminas primarias o secundarias proporciona el producto deseado (XIV).

Esquema 6



En otro método más, los compuestos de la estructura general XIV, en la que $n = 3$, pueden prepararse ventajosamente a partir del compuesto XIII en el que $n = 1$ mediante el método que se ilustra en el esquema 7. La reacción del producto XIII con trifetilfosfina en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, proporciona el reactivo de Wittig XV. La reacción de Wittig del producto XV con cloroacetaldehído en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en forma de base proporciona el cloruro sustituido con alilo XVI en forma de un producto. La sustitución de cloruro proporciona los compuestos XVII y la hidrogenación del producto XVII usando paladio sobre carbón en forma de catalizador proporciona los compuestos XIV en los que $n = 3$.

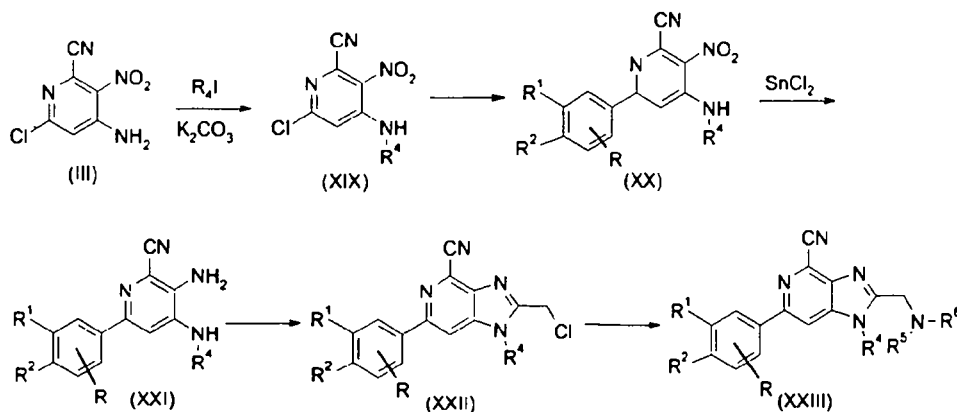
Esquema 7



ES 2 342 021 T3

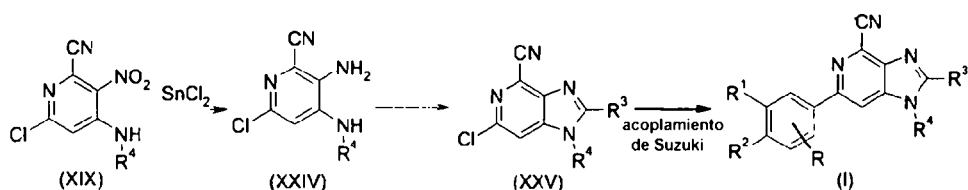
Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de Fórmula general I, en la que tanto R₃ como R₄ no son hidrógeno, pueden prepararse de acuerdo con el esquema 8. La alquilación del compuesto III usando yoduro o bromuro de alquilo y carbonato potásico como base en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo o DMF proporciona el compuesto XIX en forma de un producto. El acoplamiento de Suzuki del producto XIX con un ácido aril borónico usando derivados de paladio como catalizador proporciona el compuesto XX en forma de un producto. La reducción de nitro con NH₂ del compuesto XX usando el método que se ha descrito en el esquema 1 produce el compuesto XXI. La ciclación usando el método que se ha descrito en el esquema 5 proporciona el producto XXII y el reemplazo del cloruro con una amina mediante el método que se ha descrito en el esquema 6 proporciona los compuestos XXIII deseados.

Esquema 8



En otro método más, los compuestos con R, R₁ y R₂ diferentes de Fórmula general I pueden prepararse mediante la ruta sintética que se ilustra en el esquema 9. La reducción del compuesto XIX usando el método que se ha descrito en el esquema 1 proporciona el compuesto XXIV. La formación del anillo de imidazol mediante el método del esquema 5 proporciona el compuesto XXV. El acoplamiento de Suzuki del producto XXV con diversos ácidos aril borónicos proporciona el producto deseado como se describe por la Fórmula I genérica.

Esquema 9



En la preparación de un derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de Fórmula general I en la que el grupo R₃ o el grupo R₄ contiene un átomo de nitrógeno del amino básico (en forma de NR₅R₆ o NR₇R₈), tal como un nitrógeno estará temporalmente protegido, tal como por ejemplo por el grupo protector de t-butiloxicarbonilo (Boc) lábil para ácidos. Se conocen en la técnica otros grupos protectores adecuados para grupos funcionales que están temporalmente protegidos durante la síntesis, por ejemplo en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W.: Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999.

Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la invención, que pueden estar en forma de una base libre, pueden aislarse a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de adición de ácidos, pueden obtenerse adicionalmente tratando la base libre de Fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico tal como, pero sin limitación, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico.

Las sales adecuadas de derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de Fórmula I en la que un grupo carboxilato está presente pueden ser sales de metales alcalinos, tales como sal sódica, potásica o de litio, o pueden ser una sal obtenida de la combinación con una base orgánica, tal como trimetilamina, trietilamina y similares.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma solvatada así como en formas no solvatada, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden existir como formas amorfas, pero también pueden ser posibles múltiples formas cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de esta invención.

Los derivados de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la invención y sus sales pueden contener un centro de quiralidad en una o más de las cadenas laterales R₁, R₂, N-R₁₄, R₂₀-R₂₂ y, por lo tanto, pueden obtenerse en forma de un enantiómero puro, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla que contiene diastereómeros. Los métodos para la síntesis asimétrica por la que se obtienen los estereoisómeros puros son bien conocidos en la técnica, por ejemplo síntesis con inducción quiral o partiendo de intermedios quirales, conversiones enzimáticas enantioselectivas, separación de estereoisómeros o enantiómeros usando cromatografía sobre un medio quiral. Tales métodos se describen, por ejemplo, en Chirality in Industry (editado por A.N. Collins, G.N. Sheldrake y J. Crosby, 1992; John Wiley).

Se descubrió que los compuestos de la invención eran inhibidores de la Catepsina S humana y de la Catepsina K y, por lo tanto, en un aspecto adicionalmente de la invención pueden usarse en terapia, y especialmente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolor, osteoporosis, aterosclerosis y trastornos relacionados dependientes de Catepsina S y K dependiente, tales como asma e IBD.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía enteral o parenteral, y para seres humanos preferiblemente en una dosis diaria de 0,001-100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente 0,01-10 mg por kg de peso corporal. Mezclados con auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo como se describe en la referencia convencional, Gennaro *et al.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, (20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing) los compuestos pueden comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, comprimidos, o procesarse en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables los compuestos también pueden aplicarse en forma de una solución, suspensión, emulsión, por ejemplo para uso como una preparación de inyección, o como un pulverizador, por ejemplo para uso como un pulverizador nasal.

Para preparar unidades de dosificación, por ejemplo comprimidos, se considera el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquiera aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos.

Los vehículos adecuados con los que las composiciones pueden administrarse incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Métodos

Procedimientos Químicos Generales

Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales comunes o se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos bibliográficos usando fuentes comerciales. Se obtuvieron las RMN de protón (¹H RMN) en un espectrómetro Bruker DPX 400 y se referencian con respecto al TMS interno. Los espectros de masas se registraron por HPLC de Shimadzu LC-8A (HPLC) PE Sciex AP1150EX. Los análisis por LCMS analítica de fase inversa se realizaron en una columna LUNA C18 (5 μm; 30 x 4,6 mm) en condiciones de gradiente (agua al 90%/ácido fórmico al 0,1% con acetonitrilo al 90%/ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 4 ml/min.

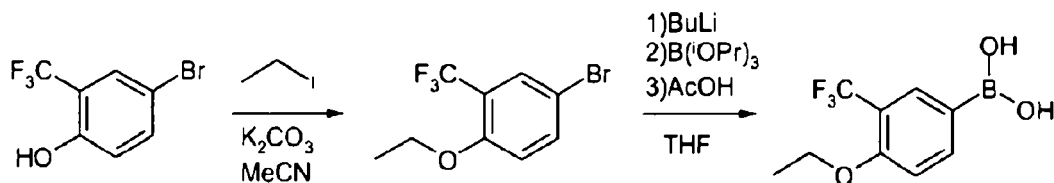
Abreviaturas

Dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidinona (NMP), diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), ancho (a), singlete (s), doblete (d), triplete (t), ácido trifluoroacético (TFA), terc-butiloxycarbonilo (Boc), metanosulfonato (MsO), trifluorometano-sulfonato (TfO).

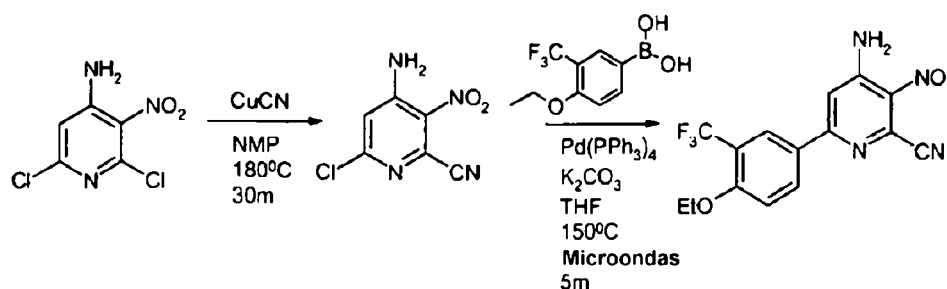
Ejemplo 1

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

5

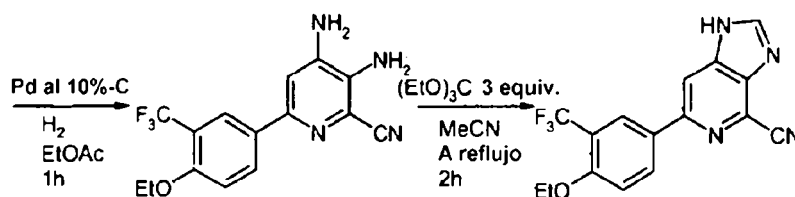


15



25

30



35

A: 4-Bromo-1-etoxi-3-trifluorometil-benceno

40

Una suspensión en agitación de 4-bromo-3-trifluorometil-fenol (117,6 g, 0,49 mol), yodoetano (77,6 g, 0,49 mol) y carbonato potásico (101,2 g, 0,73 mol) en acetonitrilo (600 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida antes del reparto entre diclorometano (1 litro) y agua (1 litro). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio antes de la concentración a presión reducida para producir 4-bromo-1-etoxi-3-trifluorometilbenceno (126,97 g). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H) 7,56 (d, 1H) 6,86 (s, 1H) 4,09 (c, 2H) 1,44 (t, 3H).

45

B: Ácido 4-etoxi-3-trifluorometilfenilborónico

50

Una solución de 4-bromo-1-etoxi-3-trifluorometil-benceno (21,25 g, 90,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (120 ml) se purgó con nitrógeno, se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota BuLi (solución 2,5 M en hexanos, 39,96 ml, 99,9 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición en una porción de borato de triisopropilo (17,9 g, 95,36 mmol). La agitación se continuó a -78°C durante 30 minutos antes de que se dejara alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de ácido acético disuelto en 150 ml de agua antes de la concentración a presión reducida para retirar tetrahidrofurano. El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. La purificación se consiguió por recristalización a partir de mezclas de acetato de etilo/hexano para producir ácido 4-etoxi-3-trifluorometilfenilborónico (10 g). $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): δ 8,08 (s, 1H) 8,01 (d, 1H) 7,2 (d, 1H) 4,18 (c, 2H) 1,34 (t, 3H).

55

60

C: 4-Amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo

65

Una suspensión agitada de 4-amino-1,6-dicloro-3-nitro-piridina (17,5 g, 84,1 mmol) y cianuro de cobre (i) (15,1 g, 168,3 mmol) en 170 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se sumergió en un baño de aceite precalentado a 180°C y la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y agua

ES 2 342 021 T3

(700 ml) y la suspensión resultante se filtró. La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (500 ml) y HCl 0,1 N (500 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo que se lavó con éter dietílico y diclorometano para producir 4-amino-6-cloro-3-nitropiridina-2-carbonitrilo (8 g).

¹H RMN (DMSO): δ 8,8-7,7 (s a, 2H), 7,18 (s, 1H).

D: 4-Amino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo

Una mezcla en agitación de 4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (1 g, 5,04 mmol), ácido 4-etoxi-3-trifluorometil-fenilborónico (1,33 g, 6,04 mmol), *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (-500 mg, 10% en mol), carbonato potásico (2,09 g, 15,12 mmol) y THF (10 ml) se desgasificó en una corriente de nitrógeno antes del calentamiento en el microondas "Smith" a 150°C durante 10 minutos. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida para retirar THF antes del reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. La trituración con éter dietílico dio un sólido de color pardo claro que se filtró y se secó en una corriente de aire para producir 4-amino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (900 mg). ¹H RMN (DMSO): δ 8,25-8,1 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 4,27 (c, 2H), 1,38 (t, 3H).

E: 3,4-Diamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo

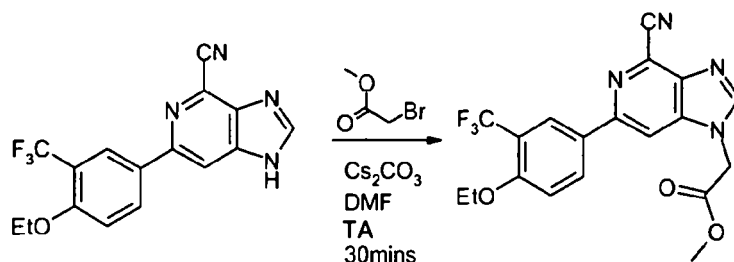
A un matraz que contiene 4-amino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-nitropiridina-2-carbonitrilo (5 g, 14,2 mmol) y Pd al 10%-C (húmedo) (5 g) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió acetato de etilo (500 ml). El recipiente se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de la filtración a través de un lecho corto de celite seguido de la concentración a presión reducida para producir 3,4-diamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (2,5 g). ¹H RMN (DMSO): δ 8,02 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,1 (s a, 2H), 5,69 (s a, 2H), 4,25 (c, 2H), 1,35 (t, 3H). MS *m/z* 323,3 (M+1).

F: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Una suspensión en agitación de 3,4-diamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (4,4 g, 13,7 mmol), triflato de iterbio (173 mg, 2% en mol), ortoformiato de trietilo (6,08 g, 41,1 mmol) y acetonitrilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. El precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó en pequeñas cantidades con acetonitrilo para producir 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (2,6 g). ¹H RMN (DMSO): δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 4,26 (c, 2H), 1,38 (t, 3H). MS *m/z* 333,3 (M+1).

Ejemplo 2

Éster metílico del ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético



A una solución de 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 1; 200 mg, 0,6 mmol) y bromoacetato de metilo (276,2 mg, 1,81 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se le añadió carbonato de cesio (325,5 mg, 1,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar la dimetilformamida antes del reparto entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico antes de la purificación sobre una columna de sílice de 10 g eluyendo con éter dietílico. Después, el producto se lavó en pequeñas cantidades con éter dietílico y se secó en una corriente de aire para producir éster metílico del ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético (110 mg). ¹H RMN (DMSO): δ 8,76 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,39 (d, 1H) 8,36 (s, 1H) 7,44 (s, 1H) 5,44 (s, 2H) 4,27 (c, 2H) 3,75 (s, 3H) 1,38 (t, 3H). MS *m/z* 405,7 (M+1).

ES 2 342 021 T3

Ejemplo 3

Ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético

5 A una solución de éster metílico del ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético (110 mg, 0,27 mmol) en una mezcla 1:1 de dimetilformamida (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (19 mg, 0,81 mmol) disuelto en 200 μ l de agua. Se añadieron 2 ml más de dimetilformamida para facilitar la solubilidad. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la acidificación a pH 1 con una solución 2 N de HCl y la filtración. El sólido obtenido se lavó con éter antes de la disolución en acetona y la concentración a presión reducida para retirar los disolventes orgánicos residuales y producir ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético (100 mg). $^1\text{H RMN}$ (DMSO): δ 8,76 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,37 (m, 3H) 7,43 (d, 1H) 5,31 (s, 2H) 4,27 (c, 2H) 1,38 (t, 3H); MS m/z 391,7 (M+1).

15 Ejemplo 4

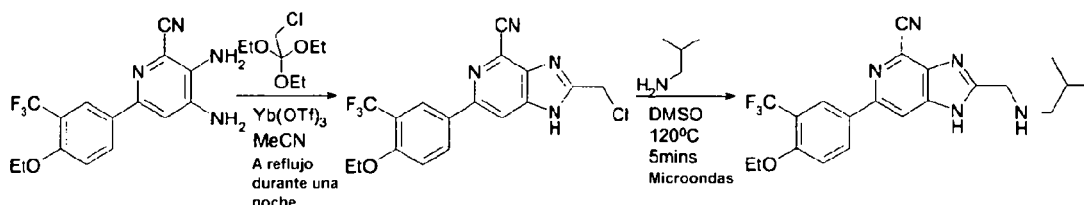
Ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-butírico

Este compuesto era de 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 1) con el uso de metil 4-bromobutirato en lugar de bromoacetato de metilo y usando los métodos que se han descrito en los ejemplos 2 y 3.

$^1\text{H RMN}$ (DMSO): δ 8,69 (m, 2H) 8,43-8,38 (m, 2H) 7,42 (d, 1H) 4,44 (t, 2H) 4,27 (c, 2H) 2,29 (t, 2H) 2,11 (m, 2H) 1,38 (t, 3H). MS m/z 419,5 (M+1).

Ejemplo 5a

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(isobutilamino-metil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo



A: 2-Clorometil-6-(4-etoxi-3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo

A una solución de 3,4-diamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (1,86 g, 5,78 mmol) y 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (3,41 g, 17,3 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió triflato de iterbio (180 mg, 5% en mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida antes del reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró antes de la adición de éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó en una corriente de aire para producir 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(clorometil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo (1,2 g). $^1\text{H RMN}$ (DMSO): δ 8,42 (s, 1H) 8,38 (d, 1H) 8,34 (s, 1H), 7,40 (d, 1H) 5,05 (s, 2H) 4,26 (c, 2H) 1,38 (t, 3H). MS m/z 381,1 (M+1)

B: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(isobutilamino-metil)-1H-imidazo[4,5,c]-piridina-4-carbonitrilo

Una solución de 2-clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo (20 mg, 0,06 mmol) e isobutilamina (21 mg, 0,3 mmol) en dimetilsulfóxido (500 μ l) se calentó en el microondas Creator a 120°C durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(isobutilamino-metil)-1H-imidazo-[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo (11,6 mg). $^1\text{H RMN}$ (MeOD) δ 8,31 (s, 1H) 8,28-8,26 (m, 2H) 7,28 (d, 1H) 4,45 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,13 (d, 2H) 2,16 (m, 1H) 1,45 (t, 3H) 1,11 (d, 6H). MS m/z 418,6 (M+1).

Se empleó adicionalmente el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5B usando los derivados de amina apropiados, para preparar los siguientes compuestos:

5b: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2-fenoxi-etilamino-metil)-1H-imidazo[4,5,d]piridina-4-carbonitrilo

$^1\text{H RMN}$ (MeOD) δ 8,3-8,25 (m, 3H) 7,32-7,26 (m, 3H) 7,03-6,96 (m, 3H) 4,78 (s, 2H) 4,39 (t, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,76 (t, 2H) 1,45 (t, 3H). MS m/z 482,4 (M+1).

ES 2 342 021 T3

- 5c: *2-(3-Acetamido-pirrolidin-1-ilmetil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,29-8,24 (m, 3H) 7,27 (d, 2H) 4,92 (s, 2H) 4,51 (m, 1H) 4,23 (c, 2H) 3,96-3,85 (m, 2H) 3,75-3,61 (m, 2H) 2,54 (m, 1H) 2,19 (m, 1H) 1,99 (s, 3H), 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 473,3 (M+1).
- 5d: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-oxo-piperazina-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (DMSO) δ 8,36-8,31 (m, 3H) 7,81 (s, NH) 7,39 (d, 1H) 4,26 (c, 2H) 3,98 (s, 2H) 3,21-3,15 (m, 4H) 2,73 (m, 2H) 1,38 (t, 3H). MS *m/z* 445,5 (M+1).
- 5e: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-{[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilaminol-metil]-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,29-8,24 (m, 3H) 7,27 (d, 1H) 4,73 (s, 2H) 4,22 (c, 2H) 3,64-3,47 (m, 8H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 474,3 (M+1).
- 5f: *6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(N,N-dimetilcarbamoilmetilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,26 (m, 3H) 7,28 (d, 1H) 4,72 (s, 2H) 4,35 (s, 2H) 4,26 (c, 2H) 3,05 (s, 3H) 3,03 (s, 3H) 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 447,3 (M+1).
- 5g: *2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,30-8,22 (m, 3H) 7,28 (d, 1H) 4,54 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 4,22 (m, 1H) 4,13 (m, 1H) 3,56 (m, 1H) 3,40 (m, 1H) 3,24 (m, 2H) 2,17 (m, 1H) 2,33 (m, 1H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 480,0 (M+1).
- 5h: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(4-N,N-dimetilcarbamoil-piperazin-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,29-8,26 (m, 3H) 7,26 (d, 1H) 4,72 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,56-3,48 (m, 8H) 2,90 (s, 6H) 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 502,3.
- 5i: *2-(3-Dimetilamino-azetid-1-ilmetil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-Imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,38-8,34 (m, 3H) 7,331 (d, 1H) 5,16 (m, 1H) 5,08 (s, 1H) 4,81 (s, 2H), 4,77 (m, 1H) 4,49 (m, 1H) 4,25 (c, 2H), 3,47 (s, 3H) 3,42 (s, 1H) 3,31 (s, 3H) 1,46 (c, 3H). MS *m/z* 445,5 (M+1).
- 5j: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-metil]-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,30-8,24 (m, 3H), 7,25 (d, 1H) 6,33 (s, 1H) 4,74 (s, 2H) 4,56 (s, 2H) 4,22 (c, 2H) 2,46 (s, 3H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 457,8 (M+1).
- 5k: *2-Aminometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5,c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,26 (m, 3H) 7,29 (d, 1H) 4,54 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 362,6 (M+1).
- 5l: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metilaminometil-1H-imidazo[4,5,c]-piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,26 (m, 3H) 7,26 (d, 1H), 4,64 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 2,95 (s, 3H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 376,6 (M+1).

ES 2 342 021 T3

- 5m: *2-Dimetilaminometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo [4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,25 (m, 3H) 7,28 (d, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,14 (s, 6H) 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 390,6 (M+1).
- 5n: *(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(4-carbamoilpiperidin-1-il)metil]-1H-imidazo [4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,29-8,24 (m, 3H) 7,25 (d, 1H) 4,76 (s, 2H) 4,22 (c, 2H) 3,84-3,81 (m, 2H) 3,35-3,30 (m, 2H) 2,64 (m, 1H) 2,16-2,07 (m, 4H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 473,3 (M+1).
- 5o: *2-[(N-Alil-N-metil-amino)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo [4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,30-8,25 (m, 3H) 7,27 (d, 2H) 6,08 (m, 1H) 5,69 (m, 2H) 4,79 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 4,05 (d, 2H) 3,09 (s, 3H) 1,46 (c, 3H). MS *m/z* 416,8 (M+1).
- 5p: *2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,28-8,23 (m, 3H) 7,26 (s, 1H) 4,65 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,88 (m, 4H) 3,44-3,30 (m, 4H) 2,16 (s, 3H) 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 473,3 (M+1).
- 5q: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil)-fenil)-2-[(4-etoxicarbonilpiperizin-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,26-8,20 (m 3H) 7,25 (d, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,24-4,13 (m, 4H) 3,75 (m, 4H) 3,23 (m, 4H) 1,45 (t, 3H) 1,26 (t, 3H). MS *m/z* 503,0 (M+1).
- 5r: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propilamino]-metil]1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,25 (m, 3H) 7,27 (d, 1H) 4,67 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,53 (t, 2H) 3,46 (t, 2H) 3,29 (m, 2H) 2,42 (t, 2H) 2,13-2,03 (m, 4H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 487,5 (M+1).
- 5s: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,23 (m, 3H) 7,29 (d, 1H) 4,35 (s, 2H) 4,24 (c, 2H) 3,68-3,45 (m, 6H) 3,21-3,10 (m, 2H) 2,86-2,81 (m, 2H) 2,39-1,90 (m, 7H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 499,4 (M+1).
- 5t: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(furan-2-ilcarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,26 (s, 1H) 8,23 (d, 1H), 8,18 (s, 1H) 7,68 (s, 1H) 7,24 (d, 1H) 7,09 (m, 1H) 6,59 (m, 1H) 4,4 (s, 2H) 4,21 (c, 2H) 4,04 (m, 4H) 3,18 (m, 4H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 525,7 (M+1).
- 5u: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,32-8,26 (m, 3H) 7,29 (d, 1H) 4,69 (s, 2H) 4,24 (c, 2H) 3,77 (m, 2H) 3,53 (m, 2H) 3,46 (s, 3H) 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 420,3 (M+1).
- 5v: *2-(2,6-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,26 (m, 3H) 7,28 (d, 1H) 4,9-4,6 (m, 2H) 4,23 (c, 2H) 3,89-3,71 (m, 2H) 2,07-1,63 (m, 6H) 1,61-1,32 (m, 9H). MS *m/z* 459,0 (M+1,5).

ES 2 342 021 T3

5w *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

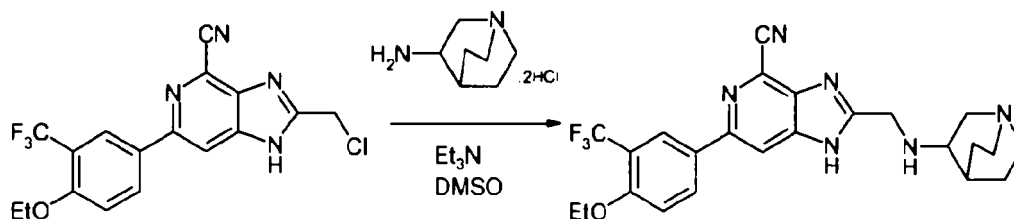
¹H RMN (MeOD) δ 8,30-8,25 (m, 3H) 7,66 (s, 1H) 7,27 (d, 1H) 6,7 (m, 1H) 6,52 (m, 1H) 4,62 (s, 2H) 4,56 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 442,5 (M+1).

5x: *2-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,26 (m, 3H) 7,28 (d, 1H) 4,68 (s, 2H) 3,17 (d, 2H) 1,45 (t, 3H) 1,21 (m, 1H) 0,77 (m, 2H) 0,48 (m, 2H). MS *m/z* 416,5 (M+1).

15 Ejemplo 6a

2-[(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo



Una solución de 2-clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (20 mg, 0,06 mmol), diclorhidrato de 3-aminoquinuclidina (22,9 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (18,2 mg, 0,18 mmol) en dimetilsulfóxido (500 μl) se calentó en el microondas Creator a 120°C durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir 2-[(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (14,8 mg) ¹H RMN (MeOD) δ 8,34-8,27 (m, 3H) 7,29 (d, 2H) 4,95 (s, 2H) 4,29-4,21 (m, 3H) 4,00 (m, 1H) 3,86-3,69 (m 5H) 2,46 (m, 1H) 2,27-2,10 (m, 4H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 471,8 (M+1).

El procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se empleó adicionalmente usando los derivados de amina apropiados para preparar los siguientes compuestos:

6b: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,27 (m, 3H) 7,92 (d, 1H) 7,75 (d, 1H) 7,28 (d, 1H) 4,89 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 1,46 (t, 3H). MS *m/z* 459,6 (M+1).

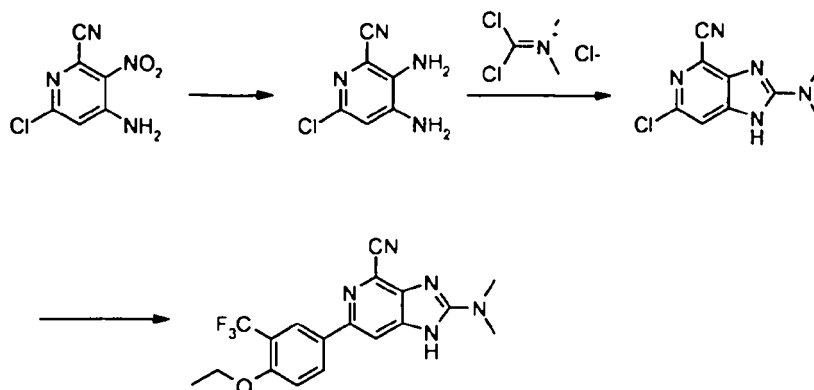
6c: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(carbamoilmetilaminometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOD) δ 8,31-8,25 (m, 3H) 7,28 (d, 1H) 4,18(s a, 2H) 4,23 (c, 2H) 4,07 (s a, 2H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 419,4 (M+1).

6d: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(piridin-4-ilaminometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOD) δ 8,28-8,22 (m, 5H) 7,27 (d, 1H) 6,93 (m, 2H) 5,75 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 439,5 (M+1).

Ejemplo 7



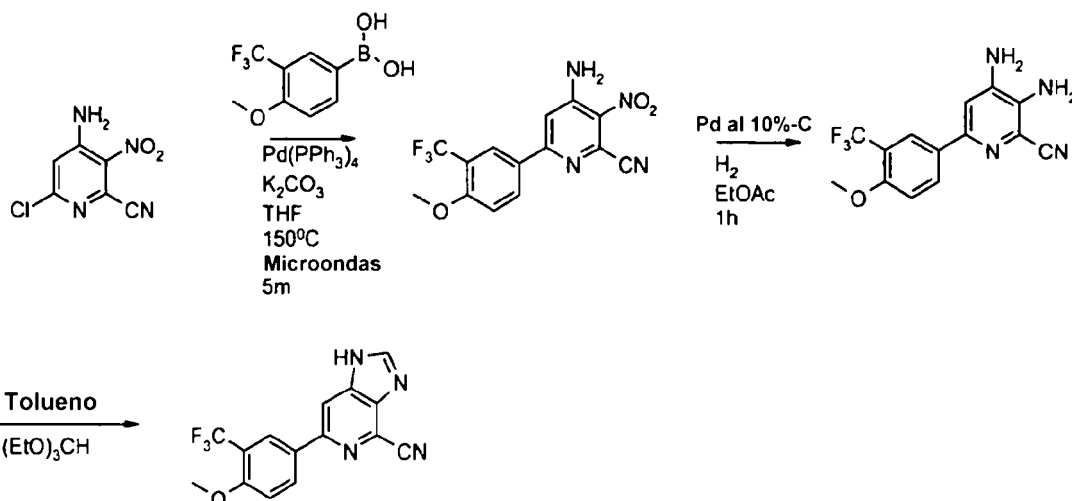
A: 6-Cloro-2-dimetilamino-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se añadió en pequeñas porciones polvo de hierro (8,5 g) a una solución de 4-amino-6-cloro-2-ciano-3-nitropiridina en MeOH (90 ml) y ácido clorhídrico concentrado (30 ml) durante 20 minutos. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se basificó con amoniaco acuoso concentrado a pH 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 5), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto (4 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto anterior (0,33 g) se añadió a cloroformo (5 ml) y acetonitrilo (20 ml) y seguido de cloruro de diclorometileno dimetilamonio (0,33 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, se recogió el producto sólido, 6-cloro-2-dimetilamino-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo por filtración. $^1\text{H RMN}$ (MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

B: 2-Dimetilamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo

Una suspensión de 6-cloro-2-dimetilamino-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (100 mg, 0,45 mmol), ácido 4-etoxi-3-trifluorometil-fenil borónico (198 mg, 0,88 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, ~10% en mol) y carbonato potásico (193,0 mg, 1,39 mmol) en THF (3 ml) se calentó a 130°C durante 6 minutos en el microondas "Smith". La mezcla en bruto se concentró a presión reducida para retirar THF antes del reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, el material se disolvió en DMSO y se purificó en alícuotas por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar un sólido de color blanco que se lavó con éter para producir 2-dimetilamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (5,0 mg). $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 8,24 (m, 2H) 7,84 (s, 1H) 7,35 (d, 1H) 4,24 (c, 2H) 3,19 (s, 6H), 1,37 (t, 3H). MS m/z 376,7 (M+1).

Ejemplo 8



ES 2 342 021 T3

A: 4-Amino-6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo

Una mezcla en agitación de 4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (152 mg, 0,76 mmol), ácido 4-metoxi-3-trifluorometilfenilborónico (332 mg, 1,51 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (115 mg, 10% en mol), carbonato potásico (418 mg, 3,03 mmol) y THF (5 ml) se desgasicó en una corriente de nitrógeno antes del calentamiento en el microondas Smith Creator a 150°C durante 10 minutos. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida para retirar THF antes del reparto entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. La mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cartucho Combiflash de 10 g, 7:3 de heptano/acetato de etilo con 1:1 de heptano/acetato de etilo) para producir 68 mg de 4-amino-6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color naranja. ¹H RMN (DMSO) δ 8,25 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 3,99 (s, 3H). MS *m/z* 339,3 (M+1).

B: 3,4-Diamino-6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo

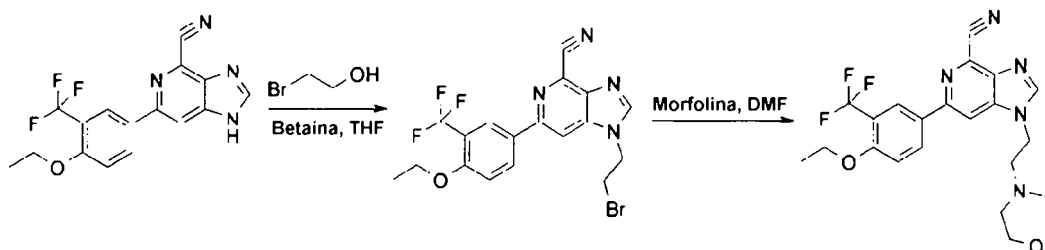
Se suspendió 4-amino-6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (65 mg, 0,19 mmol) en metanol (1,5 ml) y se añadió gota a gota (exotermo) HCl concentrado (0,5 ml). La suspensión se agitó mientras se añadía en porciones (exotermo) polvo de hierro (37 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los productos orgánicos se secaron, se evaporaron y después se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cartucho Combiflash de 4 g, 7:3 de heptano/acetato de etilo) para producir 29 mg de 3,4-diamino-6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H RMN (DMSO) δ 8,08-8,01 (m, 2H) 7,05-7,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H). MS *m/z* 309,7 (M+1).

C: 6-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se suspendió 3,4-diamino-6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (20 mg, 0,065 mmol) en tolueno (1 ml), se añadió en una porción ortoformiato de trietilo (12 mg, 0,078 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se purificó por LCMS prep. para producir 7 mg de 6-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,45-8,35 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,98 (s, 3H). MS *m/z* 319,1 (M+1).

Ejemplo 9a

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo



A: 1-(2-Bromo-etil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (300 mg, 0,90 mmol) en THF (10 ml), se añadió 2-bromoetanol (225 mg, 1,80 mmol) seguido de betaína (738 mg, 1,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 0,5 equivalentes más de betaína (0,45 mmol, 162 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron, se evaporaron y después se sometieron por cromatografía sobre sílice (cartucho Combiflash de 10 g, DCM con metanol al 1% en DCM) para producir un sólido de color blanco que era una mezcla de productos alquilados N-1 y N-3. La mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cartucho Flashmaster de 10 g, tolueno con acetato de etilo al 20% en tolueno) para producir 130 mg de 1-(2-bromo-etil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48-8,39 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,29 (c, 2H), 4,05 (t, 2H), 1,40 (t, 3H).

ES 2 342 021 T3

B: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 1-(2-bromo-etil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (92 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió morfolina (91 mg, 1,05 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 5 minutos en un microondas Smith. La mezcla se diluyó con metanol (5 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX de 5 g y después se eluyó con amoniaco metanólico 2 M para producir 62 mg de 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,26-8,15 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (c, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,48 (t, 3H). MS m/z 446,4 (M+1).

El procedimiento descrito en el Ejemplo 9 anterior se empleó adicionalmente usando los derivados de amina apropiados para preparar los siguientes compuestos:

9b: 1-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-etil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,23 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (c, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,50 (d, 2H), 1,48 (t, 3H), 0,88 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). MS m/z 430,5 (M+1).

9c: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,29-8,18 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (c, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,67 (c, 2H), 1,49 (t, 3H), 1,08 (t, 3H). MS m/z 404,7 (M+1).

9d: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,28-8,22 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,22 (c, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,59-1,43 (m, 9H). MS m/z 444,5 (M+1).

9e: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo, sal del ácido trifluoroacético

¹H RMN (MeOH) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,24 (c, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,79-3,58 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,35-1,95 (m, 4H), 1,46 (t, 3H). MS m/z 430,5 (M+1).

9f: 1-(2-Dimetilamino-etil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

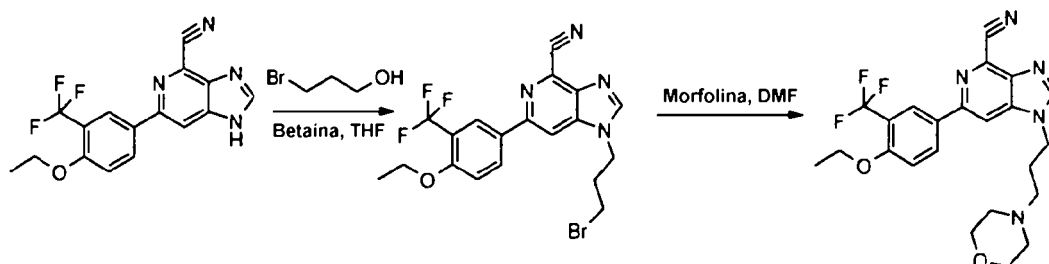
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,26-8,23 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,49 (t, 3H). MS m/z 404,7 (M+1).

9g: 1-[2-(2-Dimetilamino-etilamino)-etil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,97 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,96 (s, 6H), 1,45 (t, 3H). MS m/z 447,4 (M+1).

Ejemplo 10a

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo



ES 2 342 021 T3

A: 1-(3-Bromo-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (500 mg, 1,51 mmol) en THF (20 ml), se añadió 3-bromopropanol (396 mg, 3,0 mmol) seguido de betaína (1,23 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 0,5 equivalentes más de betaína (0,45 mmol, 162 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Los productos orgánicos se secaron, se evaporaron y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cartucho Combiflash de 40 g, tolueno con acetato de etilo al 40% en tolueno) para producir 520 mg de un sólido de color blanco. La mezcla se trituró con éter y después el sólido resultante se lavó con éter (20 ml) para producir 310 mg de 1-(3-bromo-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO) δ 8,30-8,22 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,98(s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,50 (t, 3H).

15 B: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 1-(3-bromo-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en DMF (0,5 ml) y se añadió morfolina (19 mg, 0,22 mmol). La mezcla se calentó a 120°C en un microondas Smith Creator. La mezcla se diluyó con metanol, se pasó a través de un cartucho SCX y después se eluyó con amoníaco metanólico 2 M. Después, la mezcla se purificó por HPLC prep. y el acetonitrilo se retiró a presión reducida. La solución acuosa resultante se hizo básica con bicarbonato sódico, se extrajo en DCM (5 ml), después los productos orgánicos se secaron y se evaporaron para producir 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,25 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,21 (c, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,37 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,49 (t, 3H). MS *m/z* 460,6 (M+1).

El procedimiento que se describe en el Ejemplo 10 anterior se empleó adicionalmente usando los derivados de amina apropiados para preparar los siguientes compuestos:

30 10b: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-etilamino-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,27 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,10 (t, 3H). MS *m/z* 404,7 (M+1).

35 10c: 1-[3-(Ciclopropilmetil-amino)-propil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN(CDCl₃) δ 8,27 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,42 (d, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,49 (t, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,10 (m, 2H). MS *m/z* 444,8 (M+1).

45 10d: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,37-2,25 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,67-1,40 (m, 9H). MS *m/z* 459,0 (M+1).

50 10e: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,36 (d,1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,38 (t, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,49 (t, 3H). MS *m/z* 444,8 (M+1).

55 10f: 1-(3-Dimetilamino-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,32 (c, 2H), 2,26-2,16 (m, 8H), 2,05 (m, 2H), 1,49 (t, 3H). MS *m/z* 418,6 (M+1).

60 10g: 1-(3-terc-Butilamino-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo; compuesto en forma de sal del ácido trifluoro-acético

¹H RMN (MeOH) δ 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (m 2H), 7,30 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,26 (c, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,37 (s, 9H). MS *m/z* 446,4 (M+1).

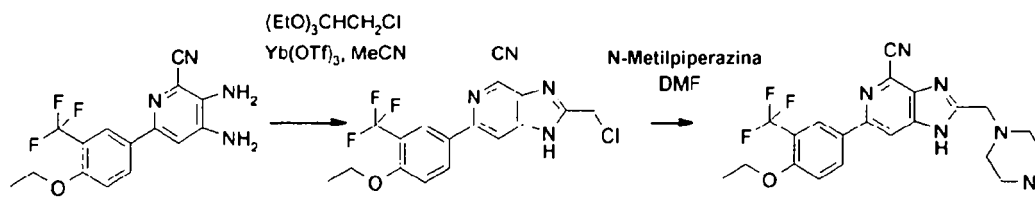
Ejemplo 11a

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

5

10

15



A: 2-Clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 3,4-diamino-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (1 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadieron triflato de iterbio (38 mg, 0,062 mmol) y 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (1,83 g, 9,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y los productos orgánicos se secaron y después se evaporaron a presión reducida para producir un aceite de color pardo oscuro. Se trituró con DCM (50 ml) para producir 495 mg de 2-clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H RMN (DMSO) δ 8,47-8,33 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,26 (c, 2H), 1,38 (t, 3H). MS *m/z* 381,1 (M+1).

B: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 2-clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (20 mg, 0,053 mmol) en DMF y se añadió N-metil piperazina (26 mg, 0,26 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante cinco minutos en un microondas Smith Creator. La mezcla se diluyó con metanol (4 ml) y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se lavó tres veces con metanol (5 ml) y después se eluyó con amoníaco metabólico 2 M. El amoníaco metabólico se retiró por evaporación a presión reducida y después la mezcla se purificó por HPLC prep. para producir 8 mg de 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (MeOH) δ 8,28-8,20 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,22 (c, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,67 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 445,5 (M+1).

Se empleó el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 11 anterior usando los derivados de amina apropiados para preparar los siguientes compuestos:

11b: 2-Ciclohexilaminometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,31-8,26 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,53-1,26 (m, 8H). MS *m/z* 444,5 (M+1).

11c: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,27-8,22 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,22 (c, 2H), 3,47 (c, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 444,4 (M+1).

11d: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(3-fenil-propilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,31-8,26 (m, 3H), 7,32-7,14 (m, 6H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 480,3 (M+1).

11e: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,31 -8,24 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 446,4 (M+1).

ES 2 342 021 T3

11f: *2-(Bencilamino-metil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,31 -8,25 (m, 3H), 7,59-7,49 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 452,1 (M+1).

11g: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(fenetilamino-metil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,33-8,25 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, 6H), 4,69 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 466,3 (M+1).

11h: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,32-8,27 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 406,5 (M+1).

11i: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etilaminometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,32-8,28 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 447,3 (M+1).

11j: *2-Ciclopropilaminometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,30-8,25 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 0,98 (m, 4H). MS *m/z* 402,4 (M+1).

11k: *2-(terc-Butilamino-metil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,28-8,20 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,22 (m, 4H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s, 9H). MS *m/z* 418,4 (M+1).

11l: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazo[4,5-c]-piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,20 (m, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,21 (c, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 1,48 (t, 3H). MS *m/z* 432,4 (M+1).

11m: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,31 -8,24 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,97 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 507,3 (M+1).

11n: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,68 (d, 1H), 8,31-8,24 (m, 3H), 7,92 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 453,3 (M+1).

11o: *2-[(2-Dimetilamino-etilamino)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*
¹H RMN (MeOH) δ 8,33-8,25 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 433,5 (M+1).

ES 2 342 021 T3

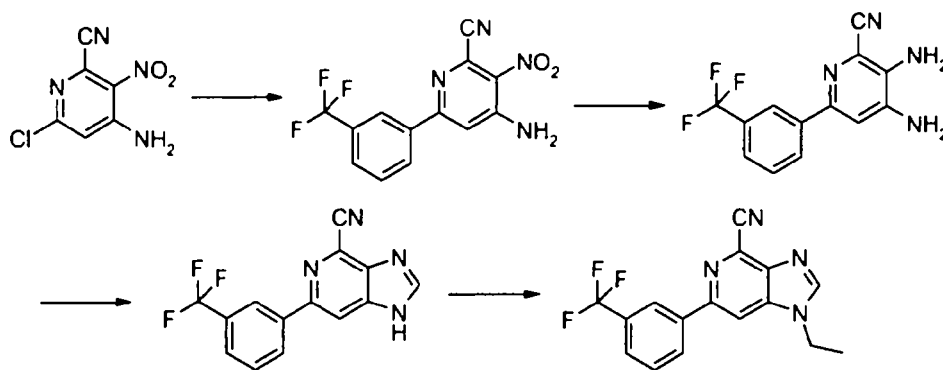
11p: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,32-8,24 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,27-4,20 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 508,4 (M+1).

11g: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,84 (m, 2H), 8,31-8,25 (m, 3H), 8,12 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,24 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 1,45 (t, 3H). MS *m/z* 467,4 (M+1).

Ejemplo 12



A: 4-Amino-3-nitro-6-(3-(trifluorometil)fenil)-piridina-2-carbonitrilo

Una suspensión en agitación de 4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,04 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenil borónico (1148 mg, 6,04 mmol) y carbonato potásico (2,08 g, 15,1 mmol) en THF (16 ml) se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de paladio *tetraquistrifenilfosfina* (582 mg, 0,50 mmol). La suspensión resultante se calentó a 150°C durante 5 minutos usando el microondas "Creador". La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El aceite de color pardo residual se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (300 mg). ¹H RMN (MeOD): δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,63 (s, 1H).

B: 3,4-Diamino-6-(3-(trifluorometil)fenil)-piridina-2-carbonitrilo

A una suspensión en agitación de 4-amino-3-nitro-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (300 mg, 0,97 mmol) en acetato de etilo (80 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo) (300 mg, 2,82 mmol). El recipiente se purgó con hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro (240 mg, 89%). ¹H RMN (MeOD): δ 8,15 (s, 1H), 8,04(d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,18 (s, 1H). MS *m/z* 279,3 (M+1).

C: 6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se suspendió 3,4-diamino-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (120 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadieron triflato de iterbio (5 mg, 0,009 mmol) y ortoformiato de trietilo (214 μl, 1,29 mmol) y la suspensión de color naranja resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (116 mg). ¹H RMN (MeOD): δ 8,55 (s, 1H), 8,35-8,41 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 2H). MS *m/z* 288,9 (M+1).

D: 1-Etil-6-(3-trifluorometil-fenil)-1 H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo

A una solución en agitación de 6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (50 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron carbonato de cesio (62 mg, 0,19 mmol) y yodoetano (15 μl, 0,19 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El aceite de color

ES 2 342 021 T3

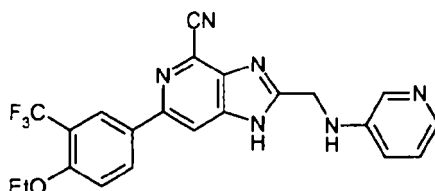
naranja residual se trituró con éter (5 ml) y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4 mg). ¹H RMN (MeOD): δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 4,46-4,51 (c, 2H), 1,57-1,61 (t, 3H). MS m/z 317,0 (M+1).

5 Ejemplo 13a

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(piridin-3-ilaminometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

10

15



20

25

Una solución de 2-clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (20 mg, 0,052 mmol), diisopropiltilamina (28,4 μl, 0,16 mmol), 3-aminopiridina (9,8 mg, 0,1 mmol) y dimetilsulfóxido (500 μl) se calentó en el microondas Creator a 120°C durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título. ¹H RMN (MeOH) δ 8,3-8,2 (m, 5H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 6,07 (s, 2H) 4,23 (c, 2H) 1,45 (t, 3H) MS m/z 439,1 (m+1).

30

Se empleó adicionalmente el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando los derivados de amina apropiados para preparar los siguientes compuestos:

13b: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(piridin-2-ilaminometil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

35

¹H RMN (MeOH) δ 8,33-8,23 (m, 3H) 8,08 (d, 1H), 8,00 (t, 1H) 7,30 (d, 1H), 7,22 (d, 1H) 7,01 (t, 1H) 5,83 (s, 2H), 4,24 (c, 2H) 1,46 (t, 3H) MS m/z 439,1 (m+1).

40

13c: N-(2-[[4-Ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil]-amino]-etil)-metanosulfonamida

¹H RMN (MeOH) δ 8,32-8,28 (m, 3H) 7,30 (d, 2H) 4,72 (s, 2H) 4,25 (c, 2H) 3,56-2,96 (m, 4H) 3,04 (s, 3H) 1,46 (c, 3H) MS m/z 483,5 (m+1).

45

13d: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (DMSO) δ 8,37-8,26 (m, 3H) 8,21 (s, 1H) 7,40 (d, 1H) 4,27 (c, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (s, 2H) 1,38 (t, 3H) MS m/z 431,9 (m+1).

50

13e: 2-[4-(2-Dimetilamino-etil)-3-oxo-piperazin-1-ilmetil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

55

¹H RMN (MeOH) δ 8,31-8,25 (m, 2H) 8,20 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 4,23 (c, 2H), 4,07 (s, 2H) 3,78 (t, 2H) 3,52 (t, 2H) 3,42-3,35 (m, 4H) 2,98 (m, 8H) 1,46 (t, 3H) MS m/z 516,3 (m+1).

60

13f: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOH) δ 8,31-8,24 (m, 2H) 8,18 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 4,23 (c, 2H) 4,16 (s, 2H) 3,74 (t, 2H) 3,61 (t, 2H) 3,54 (t, 2H) 3,47 (s, 2H) 3,06 (t, 2H) 1,46 (tm 3H) MS m/z 489,4 (m+1).

65

ES 2 342 021 T3

13g: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,27 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) 8,16 (s, 1H) 7,24 (d, 1h) 4,23 (c, 2H) 3,99 (s, 2H) 3,41-3,35 (m a, 2H) 3,19-3,10 (m a, 1H) 2,98-2,0 (m a, 1H) 2,82 (s, 3H) 2,69-2,59 (m a, 1H) 2,57-2,48 (m a, 1h) 1,50-1,40 (m, 9H) MS *m/z* 473,5 (m+1).

13h: *2-[(5-Dimetilaminometil-furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,36-8,28 (m, 3H) 7,29 (d, 2H), 7,05 (d, 1H) 6,73 (d, 1H) 5,00 (s, 2H) 4,98 (s, 2H) 4,27-4,22 (m, 4H) 3,34-3,30 (m, 6H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 499,6 (m+1).

13i: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,28 (s, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,16 (s, 1H) 7,27 (d, 1H) 4,24 (c, 2H) 4,04 (s, 2H) 3,74 (t, 2H) 3,65-3,2 (m a, 8H) 3,15-2,6 (m a, 4H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 489,5 (m+1).

13j: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,28 (s, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,16 (s, 1H) 7,27 (d, 1H) 4,24 (c, 2H) 4,05 (s, 2H) 3,7 (t, 2H) 3,7-3,4 (m a, 2H) 3,4-2,55 (m a, 6H) 1,96 (m, 2H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 489,5 (m+1).

13k: *2-[4-[4-Ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil]-piperazin-1-il]-N-isopropil-acetamida*

¹H RMN (MeOH) δ 8,28 (s, 1H) 8,27 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,27 (d, 1H) 4,23 (c, 2H) 4,08 (s, 2H) 4,02 (m, 1H) 3,89 (s, 2H) 3,44 (s a, 4H) 3,29 (s a, 4H) 1,46 (t, 3H) 1,18 (d, 6H) MS *m/z* 530,3 (m+1).

13l: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,28 (s, 1H) 8,26 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,24 (d, 1H) 4,23 (c, 2H) 4,05 (s, 2H) 3,90 (t, 2H) 3,65-2,65 (m a, 10H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 475,5 (m+1).

13m: *2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,30 (s, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,22 (1, 1H) 7,29 (d, 1H) 4,24 (c, 2H) 4,11 (s, 2H) 3,38 (t, 2H) 3,03 (m, 8H) 2,50 (s, 3H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 447,5 (m+1).

13n: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,26 (s, 1H) 8,21 (d, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,25 (d, 1H) 4,22 (c, 2H) 4,04 (s, 3H) 3,59-3,39 (m, 3H) 3,31-3,12 (m a, 4H) 2,81-2,64 (m a, 2H) 1,46 (t, 3H) 1,39 (d, 6H) MS *m/z* 473,5 (m+1).

13o: *6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOH) δ 8,29 (s, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,19 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 4,26-4,21 (m, 4H) 3,53-3,46 (m a, 4H) 3,19 (t, 2H) 3,00 (t, 2H) 2,97 (s, 3H) 2,13 (m, 2H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 459,6 (m+1).

ES 2 342 021 T3

13p: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

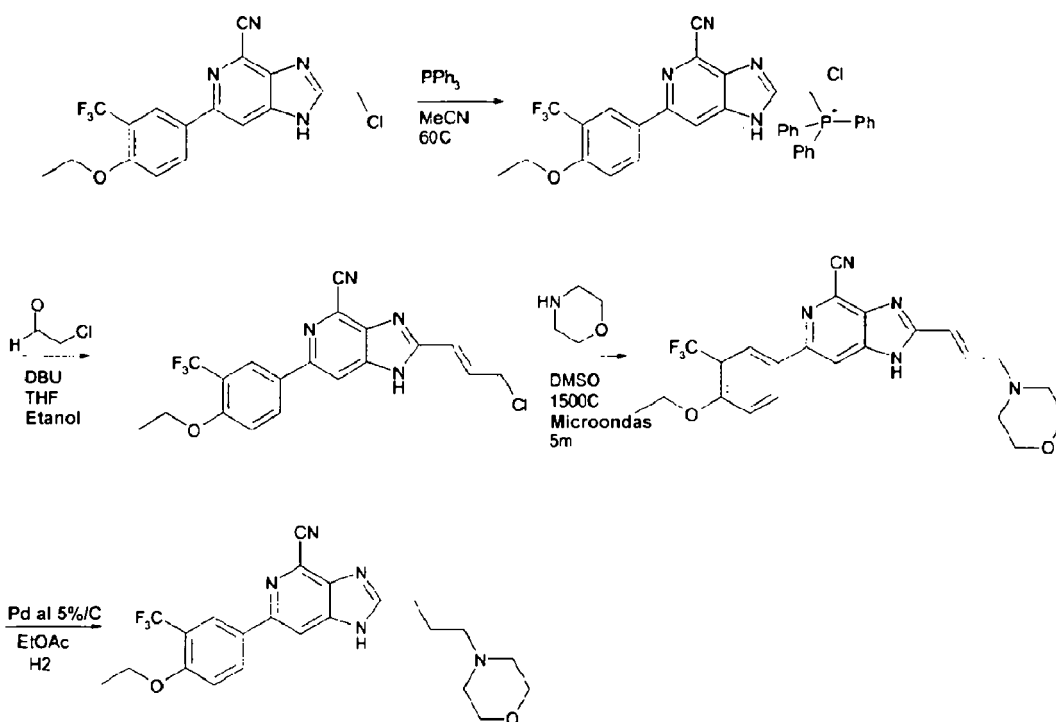
¹H RMN (MeOH) δ 8,28-8,24 (m, 2H), 8,17 (s, 1H) 7,28 (d, 2H) 4,23 (c, 3H) 3,48-3,36 (m, 2H) 3,20-3,00 (m, 6H) 1,46 (t, 3H) MS m/z 464,3 (m+1).

13q: 2-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilmetil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (DMSO) δ 8,39-8,25 (m, 3H) 7,40 (d, 1H) 4,26 (c, 2H) 4,11 (s, 2H) 3,18 (m, 4H) 3,08 (m, 4H) 1,36 (c, 3H) MS m/z 480,3 (m+1).

Ejemplo 14

6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo



A: Cloruro de [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil]-trifenil-fosfonio

Se calentaron 2-clorometil-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5,c]-piridina-4-carbonitrilo (100 mg, 0,26 mmol) y trifenilfosfina en acetonitrilo a 60°C y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter para dar un sólido de color amarillo claro. MS m/z 607,5 (m).

B: 2-(3-Cloro-propenil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Una solución de cloruro de [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetil]-trifenil-fosfonio (167,2 mg, 0,26 mmol), cloroacetaldehído (al 50% en agua) (32,6 mg, 0,41 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (62,4 mg, 0,41 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de THF:etanol (4 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó sobre HPLC preparativa para producir el compuesto del título. MS m/z 407,5 (m+1).

C: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-morfolin-4-il-propenil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Una solución de 2-(3-cloro-propenil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (23 mg, 0,05 mmol), morfolina (16,1 mg, 0,15 mmol) en DMSO (500 μ l) se calentó a 120°C durante 5 minutos. La mezcla se purificó usando cromatografía de intercambio de iones para producir el compuesto del título. MS m/z 458,9 (m+1).

ES 2 342 021 T3

D: 6-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

A un matraz que contenía una solución de 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (16 mg) en etanol se le añadió Pd al 5%/C (5 mg) y el recipiente se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h antes de la filtración y la purificación por HPLC preparativa para producir el compuesto del título. ¹H RMN (MeOH) δ 8,32-8,25 (m, 2H) 8,17 (s, 1H) 7,30 (d, 1H) 4,24 (c, 2H) 4,20-3,84 (m a, 4H) 3,65-3,60 (m a, 2H) 3,40 (t, 2H) 3,22 (m, 4H) 2,40 (m, 2H) 1,45 (t, 3H) MS m/z 460,7 (m+1).

10 Ejemplo 15a

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

15 A: 2-(clorometil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

A una solución de 3,4-diamino-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (1,6 g) y 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (3,41 g) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió triflato de iterbio (180 mg, 5% en mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida antes del reparto entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró antes de la adición de éter dietílico (20 ml). El precipitado se filtró y se secó en una corriente de aire para producir el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD) δ 8,40 (s, 1H) 8,32-8,38 (m, 2H) 8,13-8,15 (d, 2H) 7,68-7,78 (m, 2H) 4,96 (s, 2H). MS m/z 337,5, 339,1 (M+1).

25 B: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-d]piridina-4-carbonitrilo

Una solución de 2-(clorometil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (15 mg, 0,045 mmol) y 1-(4-piridil)-piperazina (36 mg, 0,223 mmol) en dimetilsulfóxido (500 μl) se calentó en el microondas Creator a 120°C durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD) δ 8,40 (s, 1H) 8,32-8,34 (m, 2H) 8,13-8,15 (d, 2H) 7,68-7,78 (m, 2H) 7,18-7,2 (d, 2H) 4,11 (s, 2H) 3,82-3,88 (m, 4H) 2,85-2,91 (m, 4H). MS m/z 464,1 (M+1).

Se empleó adicionalmente el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando los derivados de amina apropiados para preparar los siguientes compuestos:

15b: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((2-hidroxietilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

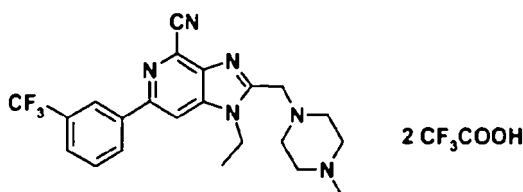
¹H RMN (MeOD) δ 8,41 (s, 2H) 8,35-8,37 (d, 1H) 7,70-7,77 (m, 2H) 4,73 (s, 2H) 3,92-3,94 (t, 2H) 3,42-3,45 (t, 2H). MS m/s 362,8 (M+1).

15c: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((piridin-4-ilamino)metil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOD) δ 8,40 (s, 1H) 8,37 (s, 1H) 8,34-8,36 (d, 1H) 8,22-8,24 (m, 2H) 7,71-7,76 (m, 2H) 6,92-6,94 (m, 2H) 5,77 (s, 2H). MS m/z 395,1 (M+1).

50 Ejemplo 16a

bis-Trifluoroacetato de 1-etil-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo



65

ES 2 342 021 T3

A: 6-Cloro-4-etilamino-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo

Se añadió en porciones carbonato potásico (3,06 g) a temperatura ambiente a una solución de 4-amino-6-cloro-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (4,0 g) en DMF (60 ml). A la mezcla se le añadió una solución de yoduro de etilo (3,46 g) en DMF (20 ml), después se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml) y después se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para producir el compuesto del título (2,94 g) en forma de cristales de color amarillo (p.f. = 120°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,67 (s a, 1H); 7,46 (s, 1H); 3,51 (c, J = 8 Hz, 2H); 1,21 (t, J = 8 Hz, 3H). MS m/z: 227/229 (M+1).

B: 4-Etilamino-3-nitro-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo

Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (2,78 g) en una atmósfera de nitrógeno a una mezcla de 6-cloro-4-etilamino-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (10,9 g), ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (10,0 g) en dióxido desgasificado (500 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: DCM después 95/5 de DCM/acetona) para producir el compuesto del título (10,4 g, 64%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,59 (s a, 1H); 8,50-8,40 (m, 2H); 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,79 (t, J = 7 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 3,65 (c, J = 7 Hz, 2H); 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H). MS m/z: 337 (M+1).

C: 3-Amino-4-etilamino-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño dihidrato (30,2 g) en HCl acuoso concentrado (150 ml) a 0°C durante 2 horas a una solución de 4-etilamino-3-nitro-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (5,0 g) en DMF (100 ml). La mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora a 5°C, después se vertió en una mezcla de hielo (900 g) e hidróxido potásico (440 g), se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,4 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (700 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (4,56 g) en forma de un sólido. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,30-8,20 (m, 2H); 7,75-7,60 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,11 (t, J = 6 Hz, 1H); 5,95 (s a, 2H); 3,4-3,3 (m, 2H); 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H).

D: 2-Clorometil-1-etil-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se añadieron triflato de iterbio (1,16 g, 1,8 mmol) y 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (7,56 ml, 56,0 mmol) a una solución de 3-amino-4-etilamino-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonitrilo (5,73 g, 18,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración para producir el compuesto del título (5,92 g, 87%) en forma de un sólido. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,85 (s, 1H); 8,50-8,00 (m, 2H); 7,90-7,70 (m, 2H); 5,26 (s, 2H); 4,55-4,45 (m, 2H); 1,48 (t, J = 7 Hz, 3H). MS m/z: 365 (M+1).

E: bis-Trifluoroacetato de 1-etil-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se añadieron 1-metilpiperazina (30 mg) a una solución de trietilamina (76 µl) y 2-clorometil-1-etil-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (0,100 g) en acetonitrilo (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió por HPLC preparativa (eluyente: H₂O + TFA al 0,05%/CH₃CN + TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (156 mg). ¹H RMN (MeOD₄) δ: 8,53 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,80-7,70 (m, 2H); 4,58 (c, J = 7 Hz, 2H); 4,10 (s, 2H); 3,6-3,4 (m, 2H); 3,3-3,1 (m, 4H); 2,94 (s, 3H); 2,8-2,6 (m, 2H); 1,57 (t, J = 7 Hz, 3H). MS m/z: 429 (M+1).

Usando el mismo procedimiento experimental se prepararon los siguientes compuestos:

16b: *bis-Trifluoroacetato de 1-etil-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOD₄) δ: 8,58 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,80-7,65 (m, 2H); 7,23 (d, J = 8 Hz, 2H); 4,64 (c, J = 7 Hz, 2H); 4,17 (s, 2H); 3,75-3,65 (m, 4H); 2,80-2,65 (m, 4H); 1,61 (t, J = 7 Hz, 3H).

ES 2 342 021 T3

16c: *Trifluoroacetato de 2-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-1-etil-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (MeOD₄) δ: 8,63 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,48 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,70-7,60 (m, 2H); 4,84 (s, 2H); 4,52 (c, J = 7 Hz, 2H); 3,24 (d, J = 8 Hz, 2H); 1,55 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,35-1,20 (m, 1H); 0,85-0,75 (m, 2H); 0,55-0,50 (m, 2H). MS m/z: 400 (M+1).

16d: *1-Etil-2-(piridin-4-ilaminometil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

Se añadió 4-aminopiridina (26 mg, 0,27 mmol) a una solución de diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,37 mmol) y 2-clorometil-1-etil-6-(3-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (0,100 g, 0,27 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas y después se filtró. El precipitado se lavó con agua, después con éter isopropílico y se secó para producir el compuesto del título (55 mg, 47%) en forma de un sólido (p.f. = 340°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H); 8,6-8,5 (m, 2H); 8,31 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,9-7,7 (m, 2H); 6,97 (d, J = 8 Hz, 2H); 5,98 (s, 2H); 4,51 (c, J = 7 Hz, 2H); 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H). MS m/z: 423 (M+1).

16e: *2-(2(R,S)-Ciclohexil-pirrolidin-1-ilmetil)-1-etil-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

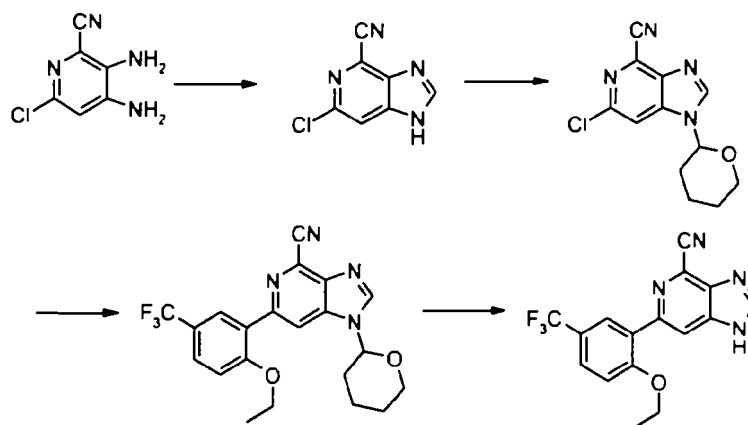
¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,3-8,2 (m, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,7-4,4 (m, 2H); 4,22 (d, J = 14 Hz, 1H); 3,82 (d, J = 14 Hz, 1H); 2,7-2,6 (m, 1H); 2,5-2,3 (m, 2H); 1,9-1,4 (m, 13H); 1,2-0,9 (m, 5H). MS m/z: 482 (M+1).

16f: *2-(4-Ciclopropanocarbonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-etil-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo*

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,3-8,2 (m, 2H); 7,89 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,55-4,45 (m, 2H); 4,1-4,0 (m, 2H); 3,8-3,6 (m, 4H); 2,95-2,75 (m, 4H); 1,95-1,85 (m, 2H); 1,75-1,65 (m, 1H); 1,54 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,05-0,95 (m, 2H); 0,8-0,7 (m, 2H). MS m/z: 497 (M+1).

Ejemplo 17a

1-Etil-6-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo



A: *3-Amino-6-cloro-4-etilamino-piridina-2-carbonitrilo*

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño dihidrato (25,9 g) en HCl acuoso concentrado (76 ml) a 0°C durante 40 minutos a una solución de 6-cloro-4-etilamino-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (2,9 g) en DMF (70 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 horas, después se vertió en una mezcla de hielo (400 g) e hidróxido potásico al 50% (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico 2 N (700 ml), después con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de diclorometano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (2,0 g) en forma de cristales de color blanco (p.f. = 150°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 6,46 (s, 1H); 6,42 (s a, 1H); 6,02 (s a, 2H); 3,20 (c, J = 8 Hz, 2H); 1,26 (t, J = 8 Hz, 3H). MS m/z: 197/199 (M+1).

ES 2 342 021 T3

B: 6-Cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se añadió triflato de iterbio (75 mg) a una solución de 3-amino-6-cloro-4-etilamino-piridina-2-carbonitrilo (1,41 g) en ortoformiato de trietilo (50 ml). La mezcla se calentó a 120°C en agitación durante 2,5 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió (eluyente: 9/1 de diclorometano/acetato de etilo) para producir un sólido que se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración para producir el compuesto del título (0,973 g, 66%) en forma de cristales de color blanco (p.f. = 138°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 4,31 (c, J = 8 Hz, 2H); 1,62 (t, J = 8 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ: 147,5, 143,8, 142,9, 141,7, 124,0, 114,1, 109,2, 40,9, 15,2.

10

C: 1-Etil-6-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (15 mg) en una atmósfera de nitrógeno a una mezcla de 6-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (42 mg), ácido 3,4-dicloro-fenilborónico (152 mg) y fluoruro de cesio (100 mg) en DME (2 ml) y metanol (1 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por usando LC/MS preparativa (eluyente: A: NH₄HCO₃ 10 mM/B: CH₃CN) para producir el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,20-8,15 (m, 2H); 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,37 (c, J = 7 Hz, 2H); 1,65 (t, J = 7 Hz, 3H). MS *m/z*: 317/319 (M+1).

20

El procedimiento que se ha descrito anteriormente se empleó usando los derivados de ácido borónico apropiados para la síntesis de los siguientes derivados.

25

17b: 1-Etil-6-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,36 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,39 (c, J = 7 Hz, 2H); 1,66 (t, J = 7 Hz, 3H). MS *m/z*: 351/353 (M+1).

30

17c: 1-Etil-6-(3,5-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

¹H RMN (MeOD₄) δ: 8,59 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,17 (s, 2H); 7,52 (s, 1H); 4,47 (c, J = 7 Hz, 2H); 1,58 (t, J = 7 Hz, 3H). MS *m/z*: 317/319 (M+1).

35

Ejemplo 18

6-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

40

A: 6-Cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Este compuesto se sintetizó de la misma manera que el compuesto 17a etapa B partiendo de 6-cloro-3,4-diamino-piridina-2-carbonitrilo. ¹H RMN (DMSO) δ: 8,72 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

45

B: 6-Cloro-2-tetrahidropiranyl-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se disolvió 6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (1 g) en acetato de etilo (20 ml). A la solución anterior se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1 ml) y ácido tosílico hidrato (50 mg). La mezcla se calentó a 60°C durante 10 horas y después se lavó con bicarbonato sódico (5%, 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO) 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).

55

C: 6-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Un matraz que contenía 6-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (60 mg), ácido (2-etoxi-5-trifluorometilfenil)borónico (59,2 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10,5 mg), triciclohexil-fosfina (7,7 mg) se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno antes de la adición de dioxano (615 μl). La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla antes de la adición de una solución de fosfato potásico (83,0 mg) en agua (305 μl). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho corto de sílice antes de la adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se concentró antes de la purificación en una columna de sílice de 10 g eluyendo con acetato de etilo al 40%/heptano para producir el compuesto del título. MS *m/z* 417,5 (m+1).

65

ES 2 342 021 T3

D: 6-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se añadieron 6-(2-etoxi-5-trifluorometil-fenil)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo (67 mg) y ácido para-toluenosulfónico hidrato (10 mg) en metanol (5 ml) y DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de la concentración y la purificación por HPLC preparativa para producir 6-(2-etoxi-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo. ¹H RMN (MeOH) δ 8,55 (s, 1H) 8,48 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 7,70 (d, 1H) 7,29 (d, 1H) 4,26 (c, 2H) 1,46 (t, 3H) MS *m/z* 333,1 (m+1).

10 Ejemplo 19

Procedimiento de ensayo con catepsina S

La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se demostró *in vitro* midiendo la inhibición de la Catepsina S humana recombinante de la siguiente manera: a una placa de microtitulación de 384 pocillos se añadieron 10 μl de una solución del compuesto de ensayo 100 μM en tampón de ensayo (acetato de sodio 100 mM, pH 5,5, EDTA 5 mM, ditioneitol 5 mM) con dimetilsulfóxido al 10% (DMSO), más 20 μl de solución del sustrato Z-Val-Val-Arg-AMC (derivado de la 7-amino-cumarina del tripéptido N-benciloxycarbonil-Val-Val-Arg-OH) 250 μM en tampón de ensayo y 45 μl de tampón de ensayo. Después se añadieron a los pocillos 25 μl de una solución de catepsina S humana recombinante activada 2 mg/l, en tampón de ensayo, produciendo una concentración inhibidora final de 10 μM.

La actividad enzimática se determinó midiendo la fluorescencia de la aminometilcumarina liberada a 440 nM usando excitación de 390 nM, a 20 minutos. El porcentaje de la actividad enzimática se calculó comparando esta actividad con la de una solución que no contenía inhibidor. Posteriormente los compuestos se sometieron a un análisis de curva de respuesta a la dosis para determinar los valores CI₅₀ para los compuestos activos (en el que CI₅₀ es la concentración del compuesto de ensayo que produce la inhibición de la actividad enzimática al 50%). Los compuestos de la invención típicamente tienen una pCI₅₀ (logaritmo negativo de la concentración CI₅₀) para la inhibición de la catepsina S humana de más de 6. La mayoría de los compuestos de la invención tienen un pCI₅₀ de más de 7, tal como se ejemplifica en los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 5d, 5g, 9a, 9d, 9f, 10a, 10f, 11a, 11h, 13d, 13l.

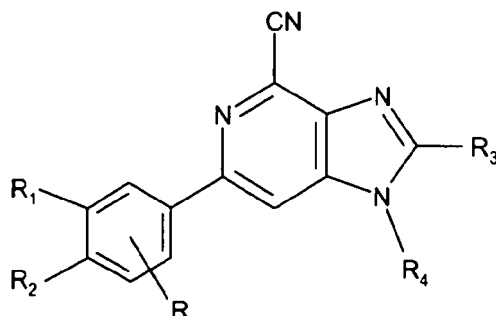
Ejemplo 20

Procedimiento de Ensayo con catepsina K

La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se demostró *in vitro* midiendo la inhibición de la Catepsina K humana recombinante de la siguiente manera: a una placa de microtitulación de 384 pocillos se añadieron 50 μl de una solución del compuesto de ensayo 100 μM de un compuesto en tampón de ensayo (acetato de sodio 100 mM, pH 5,5, EDTA 5 mM, ditioneitol 5 mM) con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10%, más 10 μl de solución del sustrato Z-Phe-Arg-AMC (derivado de la 7-amino-cumarina del dipéptido N-benciloxycarbonil-Phe-Arg-OH) 100 μM en tampón de ensayo y 25 μl de tampón de ensayo. Después se añadieron a los pocillos 10 μl de una solución de catepsina K humana recombinante activada 1 mg/l, en tampón de ensayo, produciendo una concentración inhibidora final de 10 μM. La actividad enzimática se determinó midiendo la fluorescencia de la aminometilcumarina liberada a 440 nM usando excitación a 390 nM, a 10 minutos. El porcentaje de la actividad enzimática se calculó comparando esta actividad con la de una solución que no contenía inhibidor. Posteriormente los compuestos se sometieron a un análisis de curva de respuesta a la dosis para determinar valores CI₅₀ para los compuestos activos (en el que CI₅₀ es la concentración del compuesto de ensayo que produce la inhibición de la actividad enzimática al 50%). Los compuestos de la invención típicamente tienen un pCI₅₀ (logaritmo negativo de la concentración CI₅₀) para la inhibición de la catepsina K humana de entre 5 y 7.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo que tiene la Fórmula general I



Fórmula I

en la que

R es un sustituyente orto o meta opcional seleccionado entre halógeno y alquiloxi (C₁₋₄);

R₁ es alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄), halógeno o CF₃;

R₂ es H, alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄) o halógeno;

R₃ es H o (CH₂)_n-NR₅R₆;

R₄ es H o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con COOR₇ o NR₈R₉;

R₅ y R₆ son independientemente H, cicloalquilo (C₃₋₈), quinuclidin-3-ilo, alqueno (C₂₋₆) o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con halógeno, CF₃, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo (C₆₋₁₀), un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OH, alquiloxi (C₁₋₆), ariloxi (C₆₋₁₀), COOR₁₀, CONR₁₁R₁₂, NR₁₃R₁₄ o NR₁₃SO₂alquilo (C₁₋₄); o

R₅ y R₆ son independientemente H, cicloalquilo (C₃₋₈), quinuclidin-3-ilo, alqueno (C₂₋₆) o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituidos con halógeno, CF₃, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo (C₆₋₁₀), un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OH, alquiloxi (C₁₋₆), ariloxi (C₆₋₁₀), COOR₁₀, CONR₁₁R₁₂, NR₁₃R₁₄ o NR₁₃SO₂alquilo (C₁₋₄); o

R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8, que comprende opcionalmente de forma adicional 1 o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR₁₅, estando el anillo opcionalmente sustituido con oxo, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₈), NR₁₆,R₁₇ o CONR₁₈,R₁₉;

R₇ es H o alquilo (C₁₋₄);

R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo (C₁₋₄) (opcionalmente sustituido con dialquilamino (C₁₋₄)) o cicloalquilo (C₃₋₈); o

R₈ y R₉ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₀ es H o alquilo (C₁₋₄);

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₃ y R₁₄ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₃ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₅ es H, alquilo (C₁₋₄) (opcionalmente sustituido con OH, alquiloxi (C₁₋₄), dialquilamino (C₁₋₄), o CONR₂₁,R₂₂) fenilo, piridilo, COR₂₀ o CONR₂₁,R₂₂;

ES 2 342 021 T3

R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₆ y R₁₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₈ y R₁₉ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄);

R₂₀ es H, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₈), alquiloxi (C₁₋₄) o furilo;

R₂₁ y R₂₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₂₁ y R₂₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

n es 0 ó 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Los derivados 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con la Fórmula I de la reivindicación 1, en la que R está ausente;

R₁ es alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄) o CF₃;

R₂ es H, alquilo (C₁₋₄) o alquiloxi (C₁₋₄);

R₃ es H o (CH₂)_n-NR₅R₆;

R₄ es H o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con COOR₇ o NR₈R₉;

R₅ y R₆ son independientemente H, cicloalquilo (C₃₋₈), alqueno (C₂₋₆) o alquilo (C₁₋₆), opcionalmente sustituido con halógeno, CF₃, cicloalquilo (C₃₋₈), arilo (C₆₋₁₀), un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OH, alquiloxi (C₁₋₆), ariloxi (C₆₋₁₀), COOR₁₀, CONR₁₁,R₁₂ o NR₁₃R₁₄; o

R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional 1 o más heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y NR₁₅, estando el anillo opcionalmente sustituido con oxo, alquilo (C₁₋₄)alquilo, NR₁₆,R₁₇ o CONR₁₈,R₁₉;

R₇ es H o alquilo (C₁₋₄);

R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo (C₃₋₈); o

R₈ y R₉ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₀ es H o alquilo (C₁₋₄);

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₁ y R₁₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₃ y R₁₄ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₃ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₅ es H, fenilo, piridilo, COR₂₀ o CONR₂₁,R₂₂;

R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

R₁₆ y R₁₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

R₁₈ y R₁₉ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄);

R₂₀ es H, alquilo (C₁₋₄) o furilo;

R₂₁ y R₂₂ son independientemente H o alquilo (C₁₋₄); o

ES 2 342 021 T3

R₂₁ y R₂₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado 4-8 miembros, que comprende opcionalmente de forma adicional un heteroátomo seleccionado entre O y S;

n es 0 ó 1;

con la condición de que uno de R₃ y R₄ es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la reivindicación 1 ó 2, donde R₁ es CF₃,

4. El derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la reivindicación 1-3, donde R₂ es alquiloxi (C₁₋₄).

5. El derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de la reivindicación 4, donde R₂ es etoxi.

6. El derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de Fórmula I de la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-acético;

- ácido [4-ciano-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-butírico;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-oxo-piperazina-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil)-metil]-6-(4-etoxi-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazo-[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1 H-imidazo-[4,5-c] piridina-4-carbonitrilo;

- 1-(2-dimetilamino-etil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 1-(3-dimetilamino-propil)-6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo; y

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 1-etil-2-(piridin-4-ilaminometil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-piperazin-1-ilmetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

- 6-(4-etoxi-3-trifluorometil-fenil)-2-(4-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en terapia.

8. Uso de un derivado de 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis, aterosclerosis, inflamación y trastornos inmunes, tales como artritis reumatoide y dolor crónico, tal como dolor neuropático.

9. Una composición farmacéutica que comprende un derivado 6-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con auxiliares farmacéuticamente aceptables.