

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-3185/WO/1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2017/060890	International filing date (<i>day/month/year</i>) 8 May 2017 (08-05-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 12 May 2016 (12-05-2016)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRIDINYL DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF AS AOC3 INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/060890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D401/04 C07D417/14 A61K31/506 A61P1/16 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> EP 2 695 881 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 12 February 2014 (2014-02-12) cited in the application paragraph [0001]; claim 1 ----- </td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	EP 2 695 881 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 12 February 2014 (2014-02-12) cited in the application paragraph [0001]; claim 1 -----	1-15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A	EP 2 695 881 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 12 February 2014 (2014-02-12) cited in the application paragraph [0001]; claim 1 -----	1-15						
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.								
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search 23 May 2017		Date of mailing of the international search report 06/06/2017						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, Claire						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/060890

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2695881	A1	12-02-2014	
		AU 2012227383 A1	19-09-2013
		AU 2016202010 A1	21-04-2016
		BR 112013023048 A2	06-12-2016
		CA 2830157 A1	20-09-2012
		CN 103459369 A	18-12-2013
		CO 6821938 A2	31-12-2013
		DK 2695881 T3	13-06-2016
		EA 201391315 A1	30-01-2014
		EA 201500448 A1	31-08-2015
		EP 2695881 A1	12-02-2014
		EP 3002278 A1	06-04-2016
		ES 2575478 T3	28-06-2016
		HK 1187341 A1	23-10-2015
		HR P20160944 T1	07-10-2016
		HU E028394 T2	28-12-2016
		JP 5991313 B2	14-09-2016
		KR 20140014153 A	05-02-2014
		NZ 615090 A	27-02-2015
		PL 2695881 T3	30-11-2016
		PT 2695881 T	13-07-2016
		SG 193307 A1	30-10-2013
		SG 10201503044U A	29-06-2015
		SI 2695881 T1	31-08-2016
		SM T201600227 B	31-08-2016
		TW 201300357 A	01-01-2013
		TW 201607939 A	01-03-2016
		UA 110515 C2	12-01-2016
		US 2013143860 A1	06-06-2013
		US 2014100210 A1	10-04-2014
		US 2015203480 A1	23-07-2015
		WO 2012124696 A1	20-09-2012
		ZA 201306341 B	29-10-2014

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG is entitled as employer of the inventor, GODBOUT, Cédricx
VIII-2-1(i)		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG is entitled as employer of the inventor, HEHN, Joerg P.
VIII-2-1(i)		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG is entitled as employer of the inventor, PETERS, Stefan
VIII-2-1(i)		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG was entitled as employer of the inventor, BLUM, Andreas
VIII-2-1(ii)		an agreement between BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH and BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, dated 01 January 2008 (01.01.2008)



(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2017/060890

(22) International Filing Date:

08 May 2017 (08.05.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

16169356.9 12 May 2016 (12.05.2016) EP

(71) Applicant: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(72) Inventors: **BLUM, Andreas**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE). **GODBOUT, Cédric**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE). **HEHN, Joerg, P.**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE). **PETERS, Stefan**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(74) Agent: **SIMON, Elke** et al.; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

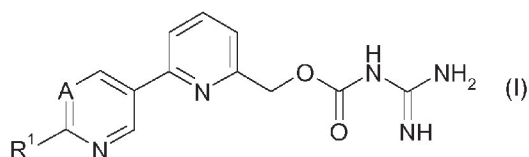
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PYRIDINYL DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF AS AOC3 INHIBITORS



(57) Abstract: The invention relates to new pyridinyl derivatives of the formula (I) wherein R¹ and A are as defined in the description and claims, to their use as medicaments, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.



DERIVADOS DE PIRIDINILO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y SUS USOS COMO INHIBIDORES AOC3

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, en particular, derivados de piridinilo, a los procesos para la preparación de dichos compuestos, a su uso como inhibidores de AOC3, a los métodos para su uso terapéutico, en particular, en enfermedades y afecciones mediadas por la inhibición de AOC3, y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La actividad enzimática de AOC3 (amina oxidasa, que contiene cobre 3; proteína de adhesión vascular 1) ya se ha descrito en 1967 como una actividad de monoamina oxidasa en el plasma de pacientes con enfermedad hepática crónica (Gressner, A. M. et al., 1982, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 20: 509-514; McEwen, C. M., Jr. et al., 1967, J. Lab Clin. Med. 70: 36-47). La AOC3 tiene dos genes casi homólogos en el genoma humano: la AOC1 que corresponde a una diamina oxidasa (Chassande, O. et al., 1994, J. Biol. Chem. 269: 14484-14489) y la AOC2, una SSAO con una expresión específica en la retina (Imamura, Y. et al., 1997, Genomics 40: 277-283). La AOC4 es una secuencia que no genera un producto de gen funcional en seres humanos debido a un codón de detención interno (Schwelberger, H. G., 2007, J. Neural Transm. 114: 757-762).

La enzima contiene una 2,4,5-trihidroxi-fenilalaninequinona (TPQ) oxidada y un ion de cobre en el lado activo. Este centro catalítico característico clasifica la amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO, amina que contiene cobre: oxígeno-oxidorreductasa (desaminación)): La proteína de membrana tipo II pertenece a la familia de amina oxidasas que contienen cobre junto con otras varias oxidasas de diamina y de lisil. Sin embargo, las enzimas posteriores pueden distinguirse de la AOC3 en cuanto a su preferencia por las diaminas y la baja sensibilidad con respecto a la inhibición de semicarbazida (Dunkel, P. et al., 2008, Curr. Med. Chem. 15: 1827-1839). Por otra parte, las monoamina oxidasas contienen el cofactor de flavín adenín dinucleótido (FAD) en su centro reactivo como la monoamina oxidasa A (MAO-A) y la monoamina oxidasa B (MAO-B) y, por lo tanto, siguen un esquema de reacción diferente.

La AOC3 cataliza un mecanismo de reacción de dos pasos para lograr la

desaminación oxidativa de aminas primarias alifáticas y aromáticas. En una primera reacción, la amina primaria forma una base de Schiff-base con el aldehído TPQ. Este enlace covalente se hidroliza, liberando el producto de aldehído y un residuo de TPQ sustituido en el sitio activo. En presencia de oxígeno, la TPQ se oxida con la formación de amoníaco y peróxido con ayuda del ion de cobre (Mure, M. et al., 2002, *Biochemistry* 41: 9269-9278). Se han descrito varios sustratos de AOC3, como las aminas fisiológicas metilamina, dopamina, o aminoacetona, cuyos productos de oxidación se asocian a patologías cardiovasculares (Yu, P. H. et al., 1993, *Diabetes* 42: 594-603). Las aminas sintéticas se han optimizado para su recambio por AOC3 como derivados de benzilamina (Yraola, F. et al., 2006, *J. Med. Chem.* 49: 6197-6208), C-Naftalen-1-metilamina (Marti, L. et al., 2004, *J. Med. Chem.* 47: 4865-4874) o derivados de luciferin (Valley, M. P. et al., 2006, *Anal. Biochem.* 359: 238-246). El sustrato posterior puede utilizarse para la detección sensible de la actividad de AOC3 en plasma, tejido o para la caracterización bioquímica de la enzima.

Bajo condiciones patofisiológicas de actividad de AOC3 elevada, los productos de aldehído son altamente reactivos, y esto genera productos finales de glucosilación avanzada (Mathys, K. C. et al., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 297: 863-869) que se consideran marcadores y conductores de mecanismos inflamatorios asociados a la diabetes.

Asimismo, el subproducto peróxido de hidrógeno es percibido por el tejido como un mensajero de la inflamación. Este producto de reacción tiene la capacidad de activar el endotelio y fomenta la activación de leucocitos.

La fijación y modificación de Siglec-10 como un sustrato unido a la membrana proporciona una comprensión mecánica sobre cómo la reacción enzimática podría causar la trans migración de leucocitos a través de endotelios activados. La fijación de Siglec-10 a AOC3 se mostró en varios ensayos de adhesión y generó el aumento de producción de peróxido de hidrógeno (Kivi, E. et al., 2009, *Blood* 114: 5385-5392). La fijación de leucocitos activados a la AOC3 dimérica, extracelular a través de Siglec-10 genera una asociación transitoria al endotelio activado. Por lo tanto, la velocidad circulatoria de leucocitos se reduce, lo que aumenta la trans migración de leucocitos al intersticio de tejidos inflamados. Además, un motivo de RGD conservado en la superficie de AOC3 defiende su función adhesiva: La eliminación de esta secuencia redujo el reclutamiento de leucocitos (Salmi, M. et al., 2000, *Circ. Res.* 86: 1245-1251), probablemente mediante la falta de actividad de fijación de integrina $\beta 1$ (Aspinall, A. I. et al., 2010, *Hepatology* 51: 2030-2039).

Este hallazgo se correlaciona con el fenotipo de ratones con inactivación de AOC3, que utilizan una capacidad de trans migración de leucocitos y linfocitos reducida (Stolen, C. M. et al., 2005, *Immunity*. 22: 105-115) en órganos linfáticos y tejido adiposo (Bour, S. et al., 2009, *Am. J. Pathol.* 174: 1075-1083).

La actividad de AOC3 puede encontrarse en la mayoría de los tejidos y se expresa principalmente en células endoteliales, células del músculo liso y adipocitos (Boomsma, F. et al., 2000, *Comp Biochem. Physiol C. Toxicol. Pharmacol.* 126: 69-78; O'Sullivan, J. et al., 2004, *Neurotoxicology* 25: 303-315). En los seres humanos, a diferencia de los ratones, la actividad de AOC3 es constitutiva en las células endoteliales sinusoidales hepáticas (McNab, G. et al., 1996, *Gastroenterology* 110: 522-528) y la expresión de mRNA se reguló en forma ascendente aún más bajo condiciones inflamatorias en este tejido (Lalor, P. F. et al., 2002, *Immunol. Cell Biol.* 80: 52-64); Bonder, C. S. et al., 2005, *Immunity*. 23: 153-163). La AOC3 no solo existe como proteína de membrana, sino que también puede encontrarse como actividad de plasma soluble probablemente debido al proceso de excreción mediado por metaloproteasa (Abella, A. et al., 2004, *Diabetologia* 47: 429-438); Boomsma, F. et al., 2005, *Diabetologia* 48: 1002-1007; Stolen, C. M. et al., 2004, *Circ. Res.* 95: 50-57)). Se han observado niveles elevados de AOC3 soluble en diabetes (Li, H. Y. et al., 2009, *Clin. Chim. Acta* 404: 149-153), obesidad (Meszaros, Z. et al., 1999, *Metabolism* 48: 113-117; Weiss, H. G. et al., 2003, *Metabolism* 52: 688-692), insuficiencia cardíaca congestiva (Boomsma, F. et al., 1997, *Cardiovasc. Res.* 33: 387-391), enfermedad renal terminal (Kurkijarvi, R. et al., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31: 2876-2884) y hepatopatía inflamatoria (Kurkijarvi, R. et al., 1998, *J. Immunol.* 161: 1549-1557). Para esto último, los niveles de actividad de plasma de AOC3 se han correlacionado con la fibrosis hepática y funcionan como un indicador en pacientes con NAFLD (Weston, C. J. et al., 2011, *J. Neural Transm.* 118: 1055-1064). Luego del trasplante de hígados cirróticos, los niveles de plasma de AOC3 elevado volvieron a valores normales, lo que sostiene que el hígado es la fuente principal de actividad de plasma AOC3 bajo esta condición patológica (Boomsma, F. et al., 2003, *Biochim. Biophys. Acta* 1647: 48-54).

La función de la AOC3 en la activación de la inflamación mediante la generación de peróxido y el reclutamiento de leucocitos al endotelio activado lo convierte en un objetivo atractivo para el tratamiento de componentes inflamatorios en varias enfermedades. Por lo tanto, una variedad de compuestos moleculares pequeños y anticuerpos se han evaluado en diferentes modelos de enfermedad en animales. Entre ellos, la inhibición de AOC3 mostró efectos beneficiosos en los

modelos de melanoma y linfoma (Marttila-Ichihara, F. et al., 2010, J. Immunol. 184: 3164-3173), inflamación pulmonar (Foot, J. S. et al., 2013, J. Pharmacol. Exp. Ther. 347: 365-374) o articular aguda o crónica (Tabi, T. et al., 2013, J. Neural Transm. 120: 963-967), edema macular diabético (Inoue, T. et al., 2013, Bioorg. Med. Chem. 21: 1219-1233), fibrosis renal (Wong, M. et al., 2014, Am. J. Physiol Renal Physiol 307: F908-F916), rechazo al aloinjerto hepático (Martelius, T. et al., 2004, Am. J. Pathol. 165: 1993-2001) y enfermedad del hígado no alcohólico.

El desarrollo de un inhibidor de AOC3 selectivo, potente y bien tolerado podría entonces resultar beneficioso para el tratamiento de las respectivas enfermedades humanas.

Los inhibidores de AOC3 se conocen en la técnica, por ejemplo, los compuestos descritos en EP 2 695 881 que corresponde a WO 2012/124696. Los derivados de piridinilo de la presente invención pueden proporcionar varias ventajas, como potencia mejorada, fijación de proteínas plasmáticas reducida, perfil de enzima CYP mejorado (citocromo P450) y alta estabilidad metabólica, alta estabilidad química, mejor distribución del tejido, perfil mejorado de efectos secundarios y/o tolerabilidad y en consecuencia menor toxicidad, riesgo reducido a causar eventos adversos o efectos secundarios no deseados, y solubilidad mejorada. Los derivados de piridinilo de la presente invención muestran una mayor selectividad con respecto a AOC1. La expresión de AOC1 y la actividad enzimática se encuentra principalmente en el intestino, la placenta y el riñón. La enzima cataliza la oxidación de aminas primarias derivadas de la nutrición y protege al individuo de los efectos cardiometabólicos de histamina, putrescina, triptamina y cadaverina. La inhibición de AOC1 puede generar intolerancia a la histamina ingerida, lo que resulta en niveles elevados de histamina en tejido y plasma que pueden causar eventos adversos o efectos secundarios no deseados como una disminución de la presión y compensación arterial por aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia, cefalea, purga, urticaria, prurito, broncoespasmo y paro cardíaco (Maintz L. y Novak N. 2007. Am. J. Clin. Nutr. 85:1185-96). La consecuencia de la inhibición de AOC1 en combinación con la ingestión de histamina se ha demostrado en experimentos con cerdos: Luego de la aplicación del inhibidor AOC1 aminoguanidina (100 mg/kg) y gavaje de histamina (2 mg/kg), los animales experimentaron un aumento de niveles de histamina en sangre junto con una disminución de la presión sanguínea, un aumento de la frecuencia cardíaca, purga, vómitos y muerte (3 de 15 animales) (Sattler J. 1988. *Agents and Actions*, 23: 361-365) bajo las condiciones experimentales. La intolerancia a histamina

en seres humanos se asoció a las mutaciones en la región del promotor de AOC1, lo que generó una reducción de la expresión de mRNA y la actividad plasmática de AOC1 (Maintz et al. 2011. *Allergy* 66: 893-902).

OBJETIVO DE LA PRESENTE INVENCION

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular nuevos derivados de piridinilo, que están activos respecto de AOC3.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos, en particular nuevos derivados de piridinilo, que tienen un efecto inhibitorio sobre AOC3 *in vitro* y/o *in vivo* y poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas adecuadas para utilizar como medicamentos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores de AOC3 eficaces, en particular para el tratamiento de distintas enfermedades, por ejemplo de NASH (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis pulmonar, retinopatía y nefropatía.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores de AOC3 eficaces para el tratamiento de trastornos metabólicos como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis pulmonar, retinopatía y nefropatía.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de AOC3 en un paciente.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar métodos para la síntesis de los nuevos compuestos, en particular derivados de piridinilo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos iniciales o intermedios adecuados en métodos para la síntesis de los nuevos compuestos.

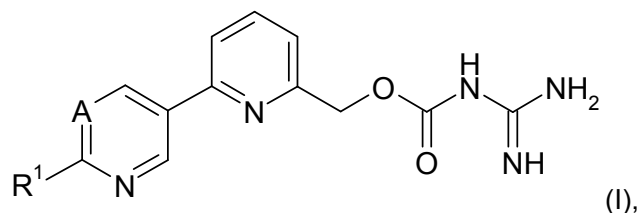
Los objetivos adicionales de la presente invención son evidentes para la persona del oficio de nivel medio en virtud de la descripción anterior y posterior, así como de los ejemplos.

OBJETO DE LA INVENCION

Dentro del alcance de la presente invención, se descubrió sorprendentemente que los nuevos compuestos de la fórmula general (I), como se describe a continuación, exhiben una actividad inhibidora con respecto a AOC3.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se descubrió que los nuevos compuestos de la fórmula general (I), como se describe a continuación, exhiben una actividad inhibidora con respecto a AOC3.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general



donde

A se selecciona del grupo A-G1 que consiste en N and CH;

R¹ se selecciona del grupo R¹-G1 que consiste en

C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, heterociclilo, -O-R², -S-R², -NH-R² y -N(R²)₂,

donde cada R² se selecciona de manera independiente del grupo R²-G1 que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, heterociclilo, -(C₁₋₂-alquilo)-(C₃₋₆-cicloalquilo), -(C₁₋₂-alquilo)-heterociclilo, -(C₁₋₂-alquilo)-arilo, -(C₁₋₂-alquilo)-heteroarilo y -(C₁₋₂-alquilo)-C≡CH;

donde cada heterociclilo de R¹ y R² es un grupo carbocíclico saturado de 4- a 7 miembros, en el que 1 o 2 porciones CH₂ se sustituyen independientemente entre sí por un átomo o grupo seleccionado de NH, O, S, -S(=O)-, -S(=O)₂- o -C(=O)-; y

donde cada arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo; y

donde cada heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5- o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de =N-, -NH-, -O- y -S-, donde en grupos heteroaromáticos que contienen una unidad -CH=N-, este grupo se sustituye de forma opcional por -NH-C(=O)-; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹ y R² es de manera opcional independientemente sustituido con uno o más F, Cl, CN, OH, C₁₋₃-alquilo, -O-(C₁₋₃-alquilo), -C(=O)-(C₁₋₃-alquilo) y -C(=O)-(C₃₋₇-cicloalquilo);

donde cada uno de los grupos alquilo y -O-alquilo mencionados con anterioridad pueden ser lineales o ramificados y se sustituyen opcionalmente por uno o más F;

un tautómero o estereoisómeros de estos,
o una sal de estos,
o un solvato o hidrato de estos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) y a nuevos compuestos intermediarios en esos procesos.

Otro aspecto de la invención se refiere a una sal de los compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con la presente invención, en particular, a una sal de aquellos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula general (I), o una o más sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención, opcionalmente junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas por la inhibición de la actividad de AOC3 en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de la fórmula general (I) o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar NASH (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis pulmonar, retinopatía o nefropatía en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de la fórmula general (I) o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula general (I) o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para un método terapéutico como se describe con anterioridad o a continuación en la presente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula general (I) o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para usar en un método terapéutico como se describe con anterioridad o a continuación en la presente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la inhibición de AOC3 en un paciente, que incluye la etapa de administrar al paciente que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general (I), o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un uso de un compuesto de la fórmula general (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con uno o más de los agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones mediadas por la inhibición de AOC3.

En otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y uno o más de los agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

Otros aspectos de la invención son evidentes para las personas del oficio de nivel medio sobre la base de la memoria descriptiva y la parte experimental, como se describe en la presente y a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se indique lo contrario, los grupos, los residuos y los sustituyentes, en particular, A, R^1 y R^2 son como se definen con anterioridad y a continuación en la presente. Si los residuos, los sustituyentes o los grupos se producen varias veces en un compuesto, como por ejemplo R^2 , pueden tener significados iguales o diferentes. Algunos significados preferidos de los grupos individuales y sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención se proporcionan más adelante. Todas las definiciones se pueden combinar entre sí.

A:

A-G1:

El grupo A se selecciona preferentemente del grupo A-G1 como se definió anteriormente.

A-G2:

En otra forma de realización, el grupo A se selecciona del grupo A-G2 que consiste en N.

A-G3:

En otra forma de realización, el grupo A se selecciona del grupo A-G3 que consiste en CH.

R¹:

R¹-G1:

El grupo R^1 se selecciona preferentemente del grupo R^1 -G1 definido anteriormente.

R^1 -G2:

En una forma de realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1 -G2 que consiste en

C_{1-4} -alquilo, C_{3-5} -cicloalquilo, heterociclilo, $-O-R^2$, $-S-R^2$, $-NH-R^2$ y $-N(R^2)_2$;

donde cada heterociclilo es un grupo carbocíclico saturado de 4- a 6 miembros, en el que 1 o 2 porciones de CH_2 - se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de NH, O o S; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo es de manera opcional independientemente sustituido con 1 a 5 F y/o 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en Cl, CN, OH, C_{1-2} -alquilo, $-O-(C_{1-2}$ -alquilo), $-C(=O)-(C_{1-2}$ -alquilo) y $-C(=O)-(C_{3-4}$ -cicloalquilo).

R^1 -G3:

En otra forma de realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1 -G3 que consiste en:

C_{1-3} -alquilo, C_{3-4} -cicloalquilo, heterociclilo, $-O-R^2$, $-S-R^2$, $-NH-R^2$ y $-N(R^2)_2$;

donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo es de manera opcional independientemente sustituido con 1 a 3 F y/o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CN, OH, CH_3 , $-O-CH_3$, $-C(=O)-CH_3$ y $-C(=O)$ -ciclopropilo.

R^1 -G4:

En otra forma de realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1 -G4 que consiste en:

C_{1-2} -alquilo, C_{3-4} -cicloalquilo, heterociclilo, $-O-R^2$, $-NH-R^2$ y $-N(R^2)_2$;

donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo es de manera opcional independientemente sustituido con 1 a 3 F o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CN, OH, CH_3 , $-O-CH_3$, $-C(=O)-CH_3$ y $-C(=O)$ -ciclopropilo.

R^1 -G5:

En otra forma de realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1 -G5 que consiste en:

ciclopropilo, heterociclilo y $-O-R^2$;

donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo; y

donde cada grupo heterociclilo se sustituye de manera opcional independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CN, OH, CH₃, -O-CH₃.

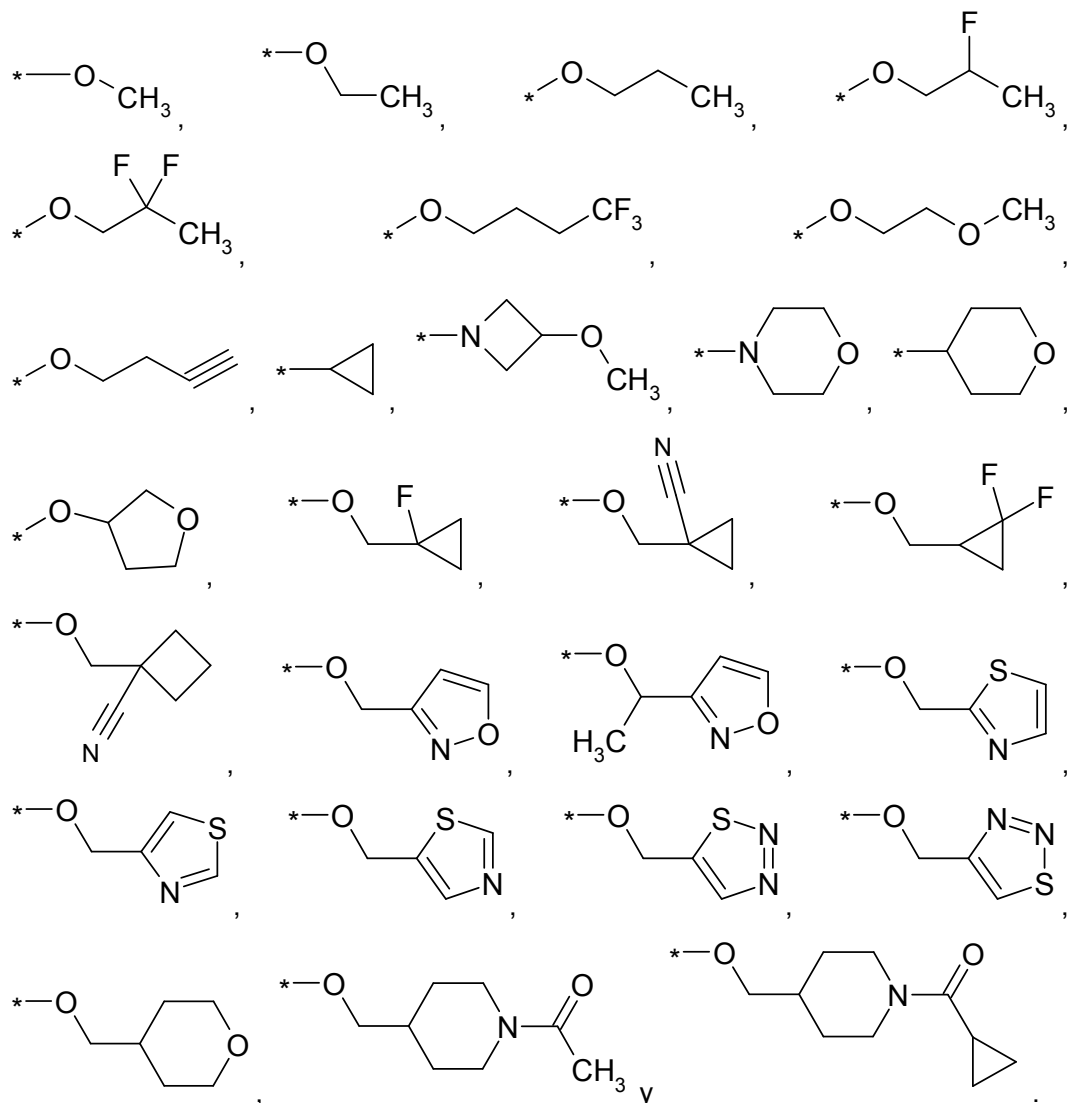
R¹-G6:

En otra forma de realización, el grupo R¹ se selecciona del grupo R¹-G6 que consiste en:

- a) CH₃;
- b) -O-C₁₋₄-alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 F o un -OCH₃;
- c) -O-C₂₋₄-alquilo sustituido con el terminal -C≡CH;
- d) -S-CH₃;
- e) ciclopropilo;
- f) -NH-(C₁₋₃-alquilo) y -N(CH₃)(C₁₋₃-alquilo), donde cada grupo alquilo se sustituye de manera opcional con 1-3 F o un -OCH₃;
- g) azetidinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo, cada uno sustituido de manera opcional con -OCH₃;
- h) tetrahidrofuraniloxi;
- i) -O-CH₂-R³,
donde R³ es C₃₋₄-cicloalquilo sustituido de manera opcional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F y CN;
tetrahidropiranilo;
piperidinilo sustituido de manera opcional con -C(=O)-CH₃ o -C(=O)-
ciclopropilo;
isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo;
- j) -O-CH(CH₃)-oxazolilo;
- k) -N(R^N)-R⁴,
donde R^N es H o CH₃, y
R⁴ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o -(CH₂)-isoxazolilo.

R¹-G7:

En otra forma de realización, el grupo R¹ se selecciona del grupo R¹-G7 que consiste en:



R²:

R²-G1:

El grupo R² se selecciona preferentemente del grupo R²-G1 definido anteriormente.

R²-G2:

En otra forma de realización, el grupo R² se selecciona del grupo R²-G2 que consiste en:

C₁₋₄-alquilo, C₃₋₅-cicloalquilo, heterociclilo, -(C₁₋₂-alquilo)-(C₃₋₅-cicloalquilo), -(C₁₋₂-alquilo)-heterociclilo, -(C₁₋₂-alquilo)-arilo, -(C₁₋₂-alquilo)-heteroarilo y -(C₁₋₂-alquilo)-C≡CH;

donde cada heterociclilo es un grupo carbocíclico saturado de 4 a 6 miembros, en el que 1 o 2 porciones de CH₂ se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de NH, O o S; y

donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo; y
 donde cada heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionado de manera independiente de =N-, -NH-, -O- y -S-; y
 donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, Cl, CN, OH, C₁₋₂-alquilo, -O-(C₁₋₂-alquilo), -C(=O)-(C₁₋₂-alquilo) y -C(=O)-(C₃₋₇-cicloalquilo).

R²-G3:

En otra forma de realización, el grupo R² se selecciona del grupo R²-G3 que consiste en

C₁₋₄-alquilo, C₃₋₄-cicloalquilo, heterociclilo, -(C₁₋₂-alquilo)-(C₃₋₄-cicloalquilo), -(C₁₋₂-alquilo)-heterociclilo, -(C₁₋₂-alquilo)-fenilo, -(C₁₋₂-alquilo)-heteroarilo y -(C₁₋₂-alquilo)-C≡CH;

donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidino, tetrahydrofurano, tetrahydrofurano y piperidino; y

donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo es de manera opcional independientemente sustituido con uno o más F, CN, OH, CH₃, -OCH₃, -C(=O)-CH₃ y -C(=O)-ciclopropilo.

R²-G4:

En otra forma de realización, el grupo R² se selecciona del grupo R²-G4 que consiste en

C₁₋₄-alquilo, -CH₂-(C₃₋₄-cicloalquilo), -CH₂-heterociclilo, -CH₂-heteroarilo y -CH₂-CH₂-C≡CH;

donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en tetrahydrofurano y piperidino; y

donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN, CH₃, -OCH₃, -C(=O)-CH₃ y -C(=O)-ciclopropilo.

R²-G5:

En otra forma de realización, el grupo R^2 se selecciona del grupo R^2 -G2 que consiste en

C_{1-4} -alquilo, $-CH_2-(C_{3-4}$ -cicloalquilo), $-CH_2$ -heteroarilo y $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$;

donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

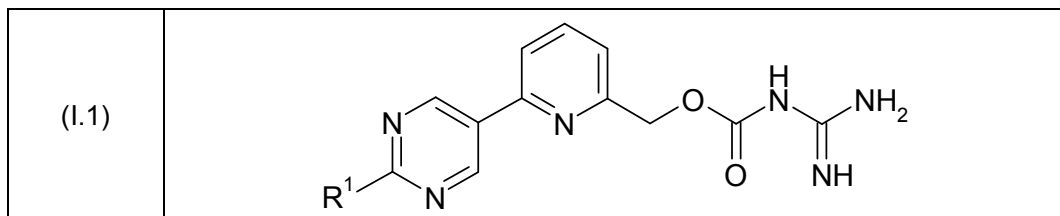
donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN y $-OCH_3$.

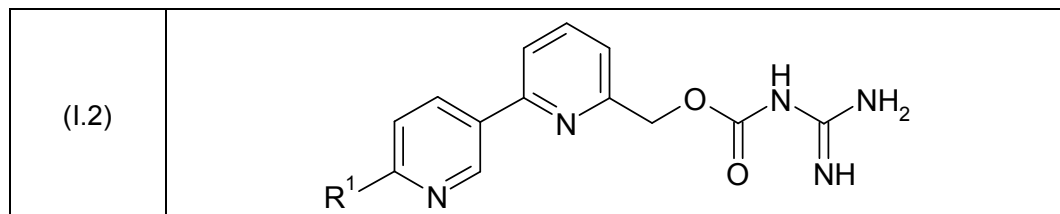
Los ejemplos de formas de realización subgenéricas preferidas de acuerdo con la presente invención se establecen en la siguiente tabla, donde cada grupo sustituyente de cada forma de realización se define según las definiciones expuestas con anterioridad:

N.º	A	R^1	R^2
1	A-G1	R^1 -G1:	R^2 -G1:
2	A-G2	R^1 -G1:	R^2 -G1:
3	A-G1	R^1 -G1:	R^2 -G2:
4	A-G2	R^1 -G1:	R^2 -G2:
5	A-G1	R^1 -G1:	R^2 -G3:
6	A-G2	R^1 -G1:	R^2 -G3:
7	A-G1	R^1 -G1:	R^2 -G4:
8	A-G2	R^1 -G1:	R^2 -G4:
9	A-G1	R^1 -G1:	R^2 -G5:
10	A-G2	R^1 -G1:	R^2 -G5:
11	A-G1	R^1 -G2:	R^2 -G1:
12	A-G2	R^1 -G2:	R^2 -G1:
13	A-G1	R^1 -G2:	R^2 -G2:
14	A-G2	R^1 -G2:	R^1 -G2:
15	A-G1	R^1 -G2:	R^2 -G3:
16	A-G2	R^1 -G2:	R^2 -G3:
17	A-G1	R^1 -G2:	R^2 -G4:
18	A-G2	R^1 -G2:	R^2 -G4:
19	A-G1	R^1 -G2:	R^2 -G5:
20	A-G2	R^1 -G2:	R^2 -G5:
21	A-G1	R^1 -G3:	R^2 -G1:
22	A-G2	R^1 -G3:	R^2 -G1:
23	A-G1	R^1 -G3:	R^2 -G2:
24	A-G2	R^1 -G3:	R^2 -G2:
25	A-G1	R^1 -G3:	R^2 -G3:
26	A-G2	R^1 -G3:	R^2 -G3:
27	A-G1	R^1 -G3:	R^2 -G4:
28	A-G2	R^1 -G3:	R^2 -G4:
29	A-G1	R^1 -G3:	R^2 -G5:
30	A-G2	R^1 -G3:	R^2 -G5:
31	A-G1	R^1 -G4:	R^2 -G1:
32	A-G2	R^1 -G4:	R^2 -G1:
33	A-G1	R^1 -G4:	R^2 -G2:
34	A-G2	R^1 -G4:	R^2 -G2:

N.º	A	R ¹	R ²
35	A-G1	R ¹ -G4:	R ² -G3:
36	A-G2	R ¹ -G4:	R ² -G3:
37	A-G1	R ¹ -G4:	R ² -G4:
38	A-G2	R ¹ -G4:	R ² -G4:
39	A-G1	R ¹ -G4:	R ² -G5:
40	A-G2	R ¹ -G4:	R ² -G5:
41	A-G1	R ¹ -G5:	R ² -G1:
42	A-G2	R ¹ -G5:	R ² -G1:
43	A-G1	R ¹ -G5:	R ² -G2:
44	A-G2	R ¹ -G5:	R ² -G2:
45	A-G1	R ¹ -G5:	R ² -G3:
46	A-G2	R ¹ -G5:	R ² -G3:
47	A-G1	R ¹ -G5:	R ² -G4:
48	A-G2	R ¹ -G5:	R ² -G4:
49	A-G1	R ¹ -G5:	R ² -G5:
50	A-G2	R ¹ -G5:	R ² -G5:
51	A-G1	R ¹ -G6:	-
52	A-G2	R ¹ -G6:	-
53	A-G1	R ¹ -G7:	-
54	A-G2	R ¹ -G7:	-
55	A-G3	R ¹ -G1:	R ² -G1:
56	A-G3	R ¹ -G2:	R ² -G2:
57	A-G3	R ¹ -G3:	R ² -G2:
58	A-G3	R ¹ -G3:	R ² -G3:
59	A-G3	R ¹ -G4:	R ² -G3:
60	A-G3	R ¹ -G4:	R ² -G4:
61	A-G3	R ¹ -G4:	R ² -G5:
62	A-G3	R ¹ -G5:	R ² -G4:
63	A-G3	R ¹ -G5:	R ² -G5:
64	A-G3	R ¹ -G6:	-
65	A-G3	R ¹ -G7:	-

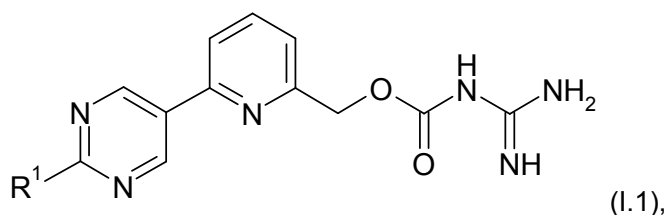
Las siguientes formas de realización preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) se describen usando las fórmulas genéricas (I.1) a (I.2), en donde se incluye cualquier tautómero y estereoisómero, solvato, hidrato y sal de estos, en particular, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.





donde en las fórmulas anteriores (I.1) a (I.2), el grupo R¹ es como se define con anterioridad.

Una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, heterociclilo y -O-R²;

donde R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, -(C₁₋₂-alquilo)-(C₃₋₆-cicloalquilo), --(C₁₋₂-alquilo)-heteroarilo y -(C₁₋₂-alquilo)-C≡CH;

donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidino, piperidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano y morfolino;

y

donde cada grupo heterociclilo se sustituye de manera opcional independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CN, OH, CH₃, -O-CH₃; y

donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN, CH₃, -OCH₃, -C(=O)-CH₃ y -C(=O)-ciclopropilo;

o una de sus sales, preferentemente una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I.1), donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, heterociclilo y -O-R²;

donde R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, -CH₂-(C₃₋₄-

icicloalquilo), $-\text{CH}_2\text{-heteroarilo}$ y $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$;

donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN y $-\text{OCH}_3$.

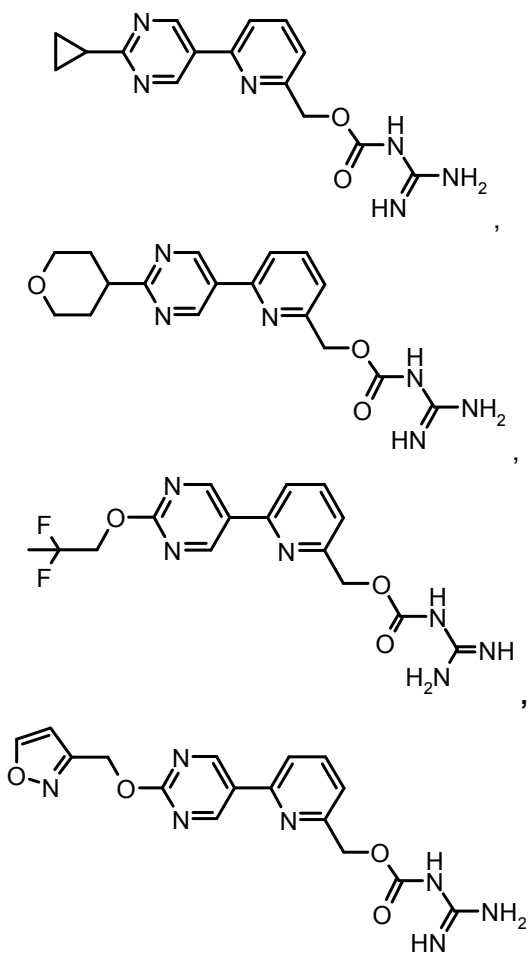
donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidino, piperidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolino;

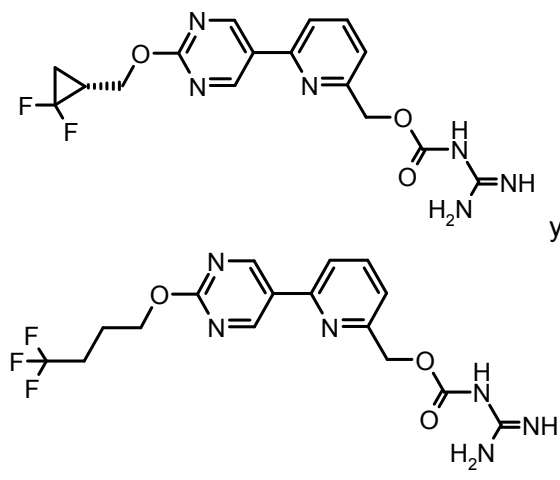
y

donde cada grupo heterociclilo se sustituye de manera opcional independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CN, OH, CH_3 , $-\text{O-CH}_3$;

o una de sus sales, preferentemente una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:





y sus sales, preferentemente sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de especial preferencia, incluidos tautómeros y estereoisómeros, sus sales, o cualquier solvato o hidrato de estos, se describen en la sección experimental más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener usando los métodos de síntesis conocidos por las personas del oficio de nivel medio y descritos en la bibliografía de la síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados en detalle más adelante, en particular, como se describe en la sección experimental.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Los términos que no se definen específicamente en la presente deben tener los significados que les otorgarían las personas del oficio de nivel medio, en función de la descripción y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se les aplican las convenciones que se indican a continuación.

Los términos "compuesto de acuerdo con esta invención", "compuesto de la fórmula (I)", "compuesto de la invención" y similares se refieren a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, que incluyen sus tautómeros, estereoisómeros y mezclas de estos y sus sales, en particular, sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y los solvatos e hidratos de estos compuestos, incluidos los solvatos e hidratos de estos tautómeros, estereoisómeros y sus sales.

Los términos "tratamiento" y "tratar" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el tratamiento terapéutico, es decir, curativo y/o paliativo. Por lo tanto, los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de

pacientes que ya desarrollaron dicha afección, en particular, de forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas específicos de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir parcial o totalmente las afecciones o para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por ello, las composiciones y los métodos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un período, así como para tratamiento crónico. Además, los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento profiláctico, es decir, un tratamiento en pacientes que presentan riesgo de desarrollar una afección como la mencionada anteriormente, y de este modo reducir ese riesgo.

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento, se refiere en primer término al tratamiento de mamíferos, en particular, seres humanos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad o afección particular, (ii) alivia, atenúa o elimina uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular descrita en la presente.

Los términos "modulado" o "modular", como se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refieren a la inhibición de AOC3 con uno o más compuestos de la presente invención.

Los términos "mediado" o "mediar", como se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refieren a (i) el tratamiento, que incluye la prevención de la enfermedad o afección particular, (ii) el alivio, la mejora o la eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o (iii) la prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, como se describen en la presente.

Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo, el radical o la porción designados se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo, y que la sustitución dé como resultado un compuesto aceptablemente estable.

En los grupos, los radicales o las porciones definidos más adelante, la cantidad de átomos de carbono generalmente se especifica antes del grupo, por ejemplo, C₁₋₆-alquilo significa un radical o grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo mencionado es el punto de unión al radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-C1-3-

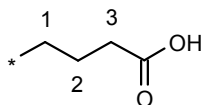
alquil-" significa un grupo arilo que se une a un grupo C₁₋₃-alquil, y este último se une al núcleo o al grupo al que se une el sustituyente.

En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, si hubiere cualquier discrepancia prevalecerá la fórmula.

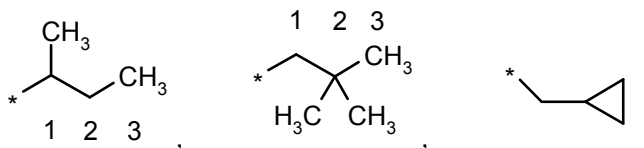
Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que se conecta con la molécula de núcleo definida.

La numeración de los átomos de un sustituyente comienza con el átomo que está más próximo al núcleo o al grupo al cual el sustituyente está unido.

Por ejemplo, la expresión "grupo 3-carboxipropil-" representa el siguiente sustituyente:



donde el grupo carboxi se une al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos "grupo 1-metilpropil-", "grupo 2,2-dimetilpropil-" o "grupo ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



Se puede usar el asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que se conecta con la molécula de núcleo definida.

En una definición de un grupo, la expresión "donde cada grupo X, Y y Z se sustituye opcionalmente con" y similares indica que cada grupo X, cada grupo Y y cada grupo Z se pueden sustituir como se definió, ya sea cada uno como un grupo separado o cada uno como parte de un grupo compuesto. Por ejemplo, la definición "R^{ex} indica H, C₁₋₃-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₃-alquilo o C₁₋₃-alquil-O-, donde cada grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más L^{ex}." o similares significa que en cada uno de los grupos antes mencionados que comprenden el término alquilo, es decir, en cada uno de los grupos C₁₋₃-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₃-alquilo y C₁₋₃-alquil-O-, la porción alquilo se puede sustituir con L^{ex} como se definió.

A continuación, el término "bicíclico" incluye espirocíclico.

A menos que se indique específicamente, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químicos determinados abarcan tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos

(por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos de estos, así como las mezclas, en diferentes proporciones, de cada uno de los enantiómeros, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen esos isómeros y enantiómeros, así como las sales, que incluyen sales de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y solvatos de aquellos, tales como hidratos, que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se usa en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, según el criterio médico aceptable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos descritos, donde el compuesto de origen se modifica al obtener ácidos o sales básicas de este. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; sales álcali u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o del ácido adecuados en agua o en un diluyente orgánico, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo o una mezcla de estos.

Las sales de otros ácidos que no se mencionaron anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención también comprenden una parte de la invención.

En general, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "C_{1-n}-alquilo", donde n es un número entero de 1 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal que tiene de 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término C₁₋₅-alquilo abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

El término “ C_{3-n} -cicloalquilo”, donde n es un entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado no ramificado que tiene de 3 a n átomos de C. El grupo cíclico puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico o espirocíclico, con máxima preferencia, monocíclico. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1.]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc.

Muchos de los términos mencionados anteriormente se pueden usar de manera reiterada en la definición de una fórmula o un grupo y, en cada caso, tienen uno de los significados indicados con anterioridad, independientemente entre sí.

Todo resto y sustituyente como se define con anterioridad y a continuación en la presente puede sustituirse con uno o más átomos de F.

Actividad farmacológica

La actividad de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante el siguiente ensayo de AOC3::

Ensayo bioquímico de AOC3

El ensayo MAO-Glo™ (disponible comercialmente de PROMEGA, #V1402) proporciona un método sensible para la medición de la actividad de monoamina oxidasa (MAO) (Valley, M. P. et al., 2006, Anal. Biochem. 359: 238-246) de una variedad de tejidos, biofluidos o enzimas expresadas o purificadas recombinantes. Como sustrato, se utiliza un derivado de luciferin de coleópteros (ácido (4S)-4,5-dihidro-2-(6-hidroxibenzotiazolilo)-4-tiazole-carboxílico), que se oxida en una porción de amina primaria. Luego de una eliminación espontánea y una reacción de esterasa catalizada, el recambio de luciferina por luciferasa se registra como una señal de actividad de AOC3.

Para determinar la actividad de AOC3 o la potencia de inhibición de un compuesto, los inhibidores de compuestos se disuelven en DMSO y se ajustan a la respectiva concentración de ensayo con amortiguador de reacción (50 mM HEPES, 5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 1,4 mM MgCl_2 , 120 mM NaCl, 0,001% (v/v) Tween 20, 100 μM TCEP, pH 7,4). Una alícuota de 3 μL de la dilución del compuesto se agrega a una placa de 384 cavidades (Optiplat, PS, fondo plano, blanca, PERKIN ELMER, #6007290) con una concentración de DMSO final de 6,6%. Las células CHO recombinantes, que sobreexpresan la enzima AOC3 de seres humanos (1500

células/cavidad), ratones (1000 células/cavidad) o ratas (500 células/cavidad) se diluyen en amortiguador de reacción y se agregan en un volumen de 15 μL a las cavidades. Luego de una incubación durante 20 minutos a 37°C, se agregan 2 μL de sustrato de MAO (disuelto en DMSO a 16 mM, ajustado a la concentración del ensayo en un amortiguador de reacción a una concentración de ensayo final de 20 μM) se incubaron adicionalmente durante 60 minutos a 37°C. El recambio del sustrato se determina por la adición de 20 μL de la mezcla de detección que se generó mediante la adición del amortiguador de reconstitución con esterasa (PROMEGA, #V1402) al reactivo de detección de luciferina (PROMEGA, #V1402). Luego de un periodo de incubación de 20 minutos, la señal luminiscente se mide con un lector multidetector Envision 2104 (PERKIN ELMER).

Ensayos alternativos para determinar la actividad enzimática de AOC3 podrían ser la extracción del producto de reacción benzilamina etiquetado con ^{14}C o la reacción Amplex Red Monoamine Oxidase (Molecular Probes, Países Bajos) como se describe en Gella et al. (Gella, A. et al., 2013, J. Neural Transm. 120: 1015-1018).

Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención, por ejemplo, tienen valores IC_{50} por debajo de 5000 nM, en particular, por debajo de 1000 nM, preferentemente por debajo de 300 nM, con mayor preferencia, por debajo de 100 nM.

Ensayo bioquímico de AOC1

El ensayo de Amplex® Red (disponible de Thermo Fisher Scientific) proporciona un método sensible para la detección de H_2O_2 generado durante reacciones enzimáticas como la oxidación de amina catalizada por AOC1. El reactivo de ensayo es un sustrato incoloro (N-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina) que reacciona en una estequiometría de 1:1 con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para producir la tintura fluorescente resorufin (7-hidroxifenoxazin-3-ona, excitación/emisión máxima=570/585 nm).

Para determinar la actividad de AOC1 o la potencia de inhibición del compuesto AOC1, los inhibidores del compuesto se disuelven en DMSO y se ajustan a la respectiva concentración de ensayo con un amortiguador de reacción (100 mM sodiofosfato, 0,05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7,4). Una alícuota de 3 μL de la dilución del compuesto se agrega a una placa de 384 cavidades (Optiplate, PS, fondo plano F, negra, PERKIN ELMER, #6007270) en una concentración de DMSO de 6,6%.

Una alícuota de la enzima AOC1 (#8297-AO-010, R&D Systems) se

descongeló en hielo, se disolvió en un amortiguador de reacción y se agregó en un volumen de 7 μ L a las cavidades para obtener una concentración de ensayo final de 1 ng/cavidad. Luego de la incubación del inhibidor y la enzima durante 30 minutos a 37°C, la reacción enzimática se inicia con la adición de 10 μ L de la mezcla de reacción de Amplex® Red (concentración de ensayo final: 100 mM de sodiofosfato, 120 μ M de reactivo Amplex® Red (#A22177 Molecular Probes), 1,5 U/mL de peroxidasa de rábano (#P8375 Sigma-Aldrich), 200 μ M de putrescina (#P7505 Sigma-Aldrich), 0,05% de Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7,4, 37°C).

Luego de una incubación durante 30 minutos a 37°C, el recambio del sustrato se determina directamente (o después de la adición de un exceso de un inhibidor de amina-oxidasa) con un lector de fluorescencia (Ex 540nm/Em 590nm) como el lector multidetector Envision 2104 (PERKIN ELMER).

En la siguiente tabla, la actividad expresada como IC₅₀ (μ M) de los compuestos de acuerdo con la invención se presenta donde los valores IC₅₀ se determinan en el ensayo de AOC3 y AOC1 como se describe con anterioridad en la presente. El término "Ejemplo" se refiere a los números de ejemplo de acuerdo con la siguiente sección experimental.

Tabla 1: Datos biológicos de los compuestos de la presente invención según lo obtenido en los ensayos AOC3 y AOC1.

Ejemplo	AOC3 IC₅₀	AOC1 IC₅₀	Ejemplo	AOC3 IC₅₀	AOC1 IC₅₀
01	27 nM	7604 nM	20	5 nM	7207 nM
02	10 nM	8074 nM	21	4 nM	3192 nM
03	8 nM	8034 nM	22	3 nM	2374 nM
04	5 nM	1723 nM	23	2 nM	3817 nM
05	15 nM	2392 nM	24	4 nM	1585 nM
06	15 nM	10163 nM	25	3 nM	483 nM
07	5 nM	2011 nM	26	3 nM	2520 nM
08	4 nM	2689 nM	27	4 nM	3770 nM
09	7 nM	1415 nM	28	15 nM	3288 nM
10	11 nM	3478 nM	29	2 nM	659 nM
11	5 nM	2394 nM	30	3 nM	978 nM
12	5 nM	7530 nM	31	3 nM	612 nM
13	2 nM	1479 nM	32	2 nM	710 nM
14	3 nM	1336 nM	33	3 nM	899 nM
15	8 nM	5194 nM	34	2 nM	503 nM
16	9 nM	718 nM	35	3 nM	1022 nM
17	5 nM	3616 nM	36	5 nM	1153 nM
18	3 nM	1401 nM	37	3 nM	227 nM
19	9 nM	n.D.	38	3 nM	322 nM

La expresión de AOC1 y la actividad enzimática se encuentra principalmente en el intestino, la placenta y el riñón. La enzima cataliza la oxidación de aminas

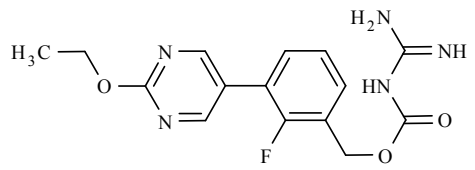
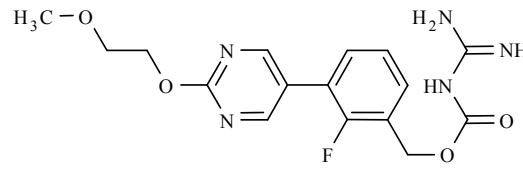
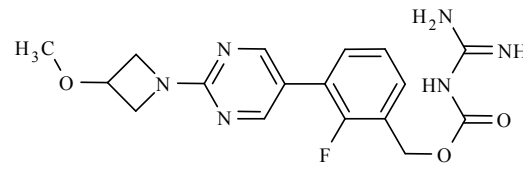
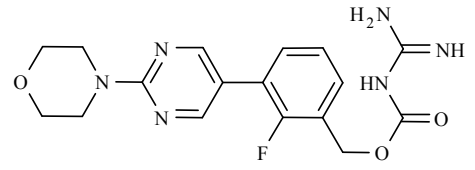
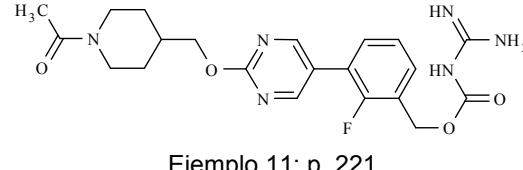
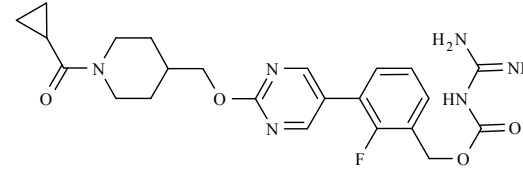
primarias derivadas de la nutrición y protege al individuo de los efectos cardiometabólicos de histamina, putrescina, triptamina y cadaverina. La inhibición de AOC1 puede generar intolerancia a la histamina ingerida, lo que resulta en niveles elevados de histamina en tejido y plasma que pueden causar eventos adversos o efectos secundarios no deseados como una disminución de la presión y compensación arterial por aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia, cefalea, purga, urticaria, prurito, broncoespasmo y paro cardíaco (Maintz L. y Novak N. 2007. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:1185-96). La consecuencia de la inhibición de AOC1 junto con la ingestión de histamina se ha demostrado en experimentos con cerdos: Luego de la aplicación del inhibidor AOC1 aminoguanidina (100 mg/kg) y gavaje de histamina (2 mg/kg), los animales experimentaron un aumento de niveles de histamina en sangre junto con una disminución de la presión sanguínea, un aumento de la frecuencia cardíaca, purga, vómitos y muerte (3 de 15 animales) (Sattler J. 1988. *Agents and Actions*, 23: 361-365) bajo las condiciones experimentales. La intolerancia a histamina en seres humanos se asoció a las mutaciones en la región del promotor de AOC1, lo que generó una reducción de la expresión de mRNA y la actividad plasmática de AOC1 (Maintz et al. 2011. *Allergy* 66: 893-902).

Por lo tanto, era un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos con una actividad baja sobre AOC1, con el fin de evitar dichos efectos secundarios no deseados.

De este modo, se midió la actividad de AOC1, y, de manera sorprendente, se halló que los compuestos de piridinilo de la presente invención exhiben una alta selectividad con respecto a AOC1.

Se descubrió recientemente que, sorpresivamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención son más selectivos respecto de AOC1 que de los compuestos correspondientes a la técnica previa como se describe en EP 2695881, es decir, el reemplazo de la porción de fenilo sustituida con fluoro (adyacente a la función de guanidina) por una porción de piridinilo produce compuestos con una selectividad altamente elevada con respecto a AOC1, sin afectar la actividad respecto de AOC3. La selectividad con respecto a AOC1 se evaluó de acuerdo con el ensayo de AOC1 como se describió con anterioridad.

Tabla 2: Los datos biológicos de ciertos compuestos de EP 2695881 (correspondientes a WO 2012/124696) según lo obtenido en los ensayos de AOC3 y AOC1 como se describe con anterioridad y en comparación con los compuestos correspondientes de la invención.

Estructura	IC ₅₀ AOC3	IC ₅₀ AOC1	Compuesto de comparación de la presente invención
 Ejemplo 136, p.235	6 nM	60 nM	Ejemplo 5: IC ₅₀ AOC3: 15 nM IC ₅₀ AOC1: 2392 nM
 Ejemplo 197; 243	6 nM	97 nM	Ejemplo 10: IC ₅₀ AOC3: 11 nM IC ₅₀ AOC1: 3478 nM
 Ejemplo 63; 227	1 nM	100 nM	Ejemplo 13: IC ₅₀ AOC3: 2 nM IC ₅₀ AOC1: 1479 nM
 Ejemplo 81 , p. 229	1 nM	174 nM	Ejemplo 14: IC ₅₀ AOC3: 3 nM IC ₅₀ AOC1: 1336 nM
 Ejemplo 11; p. 221	1 nM	6 nM	Ejemplo 37: IC ₅₀ AOC3: 3 nM IC ₅₀ AOC1: 227 nM
 Ejemplo 74; p. 229	1 nM	8 nM	Ejemplo 38: IC ₅₀ AOC3: 3 nM IC ₅₀ AOC1: 322 nM

En vista de su capacidad de inhibir AOC3, los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención y sus sales correspondientes son adecuados para el tratamiento, que incluye el tratamiento preventivo de todas aquellas enfermedades o afecciones que puedan verse afectadas o que se encuentren mediadas por la inhibición de la actividad de AOC3.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un compuesto de la

fórmula general **(I)** como un medicamento.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general **(I)** para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones que están mediadas por la inhibición de AOC3 en un paciente, preferentemente, en un ser humano.

Aún en otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, que incluye prevenir una enfermedad o afección mediada por la inhibición de AOC3 en un mamífero, que incluye la etapa de administrar a un paciente, preferentemente, un ser humano que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Las enfermedades y afecciones mediadas por inhibidores de AOC3 abarcan NASH (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis pulmonar, retinopatía o nefropatía. De acuerdo con un aspecto, los compuestos de la presente invención resultan particularmente adecuados para tratar enfermedades inflamatorias, como enfermedades inflamatorias vasculares, artritis, inflamación aguda o crónica de las articulaciones; eccema, eccema atópico, psoriasis ulcerosa y psoriasis reumatoidea; dolor, en particular dolor musculoesquelético o dolor nociceptivo; enfermedad intestinal inflamatoria, en particular enfermedad intestinal inflamatoria no infecciosa; esclerosis múltiple; esclerodermia, enfermedades pulmonares como síndrome de dificultad respiratoria, asma, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedad inflamatoria idiopática; nefropatía, proteinuria diabética, fibrosis renal; retinopatía diabética o edema diabético como edema macular diabético; cáncer, en particular melanoma y linfoma; carcinoma hepatocelular, colitis inespecífica, colitis derivada de enfermedad de Crohn reumatoidea; enfermedades del tracto biliar, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad del hígado alcohólico, fibrosis hepática, cirrosis hepática; lesión de órganos por revascularización ulcerosa, isquemia cerebral y rechazo al trasplante.

De acuerdo con otro aspecto, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para tratar enfermedades inflamatorias, como enfermedades inflamatorias vasculares, artritis y enfermedad intestinal inflamatoria, en particular enfermedad intestinal inflamatoria no infecciosa; fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática; retinopatía diabética o edema diabético como edema macular diabético; colitis inespecífica, colitis derivada de enfermedad de Crohn reumatoidea;

enfermedades del tracto biliar, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad del hígado alcohólico, fibrosis hepática y cirrosis hepática.

El rango de dosis de los compuestos de la fórmula general (I) aplicable por día es generalmente de 0,001 a 10 mg por kg de peso corporal del paciente, preferentemente, de 0,01 a 8 mg por kg de peso corporal del paciente. Cada unidad de dosis puede contener, convenientemente, de 0,1 a 1000 mg de sustancia activa, preferentemente, contiene de 0,5 a 500 mg de sustancia activa.

La cantidad terapéuticamente eficaz o dosis terapéutica real dependerá, por supuesto, de factores conocidos por las personas del oficio de nivel medio, tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, la combinación se administrará en dosis y de una manera que permita el suministro de una cantidad terapéuticamente eficaz según la afección particular del paciente.

Composiciones farmacéuticas

Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de la fórmula (I) serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, tabletas, soluciones, jarabes, elixires, sachets, productos inyectables, productos inhalables, polvos, etc. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos se encuentra de manera ventajosa en el rango de 0,1 a 90 % en peso, por ejemplo, de 1 a 70 % en peso de la composición en su totalidad.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula (I) con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, portadores, desintegrantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Tratamiento conjunto

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con uno o más, preferentemente, un agente terapéutico adicional. De acuerdo con una forma de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con el síndrome metabólico, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, NASH (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis pulmonar, retinopatía y/o nefropatía.

Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede combinar con uno o más

agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes contra la obesidad (que incluyen supresores del apetito), agentes que reducen la glucosa en sangre, agentes antidiabéticos, agentes para tratar dislipidemias, tales como hipolipemiantes, agentes antihipertensores, agentes antiateroescleróticos, ingredientes activos antiinflamatorios, agentes antifibróticos, agentes para el tratamiento de tumores malignos, agentes antitrombóticos, agentes contra la angiogénesis, agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y agentes para el tratamiento de las complicaciones ocasionadas por diabetes o asociadas a esta.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, se administran en forma conjunta con ejercicios y/o una dieta.

Por lo tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas o son mediadas por la inhibición de AOC3, en particular enfermedades o afecciones que se describen en la presente.

Aún en otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento, incluso la prevención de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de AOC3 en un paciente, que incluye la etapa de administrar al paciente, preferentemente un ser humano que necesite ese tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención en combinación con el agente terapéutico adicional puede llevarse a cabo en forma simultánea o en forma escalonada.

El compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, pueden estar presentes en conjunto en una formulación, por ejemplo, un comprimido o cápsula, o en forma separada en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como el denominado kit de partes.

En consecuencia, en otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales que se describen en la presente, opcionalmente junto

con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

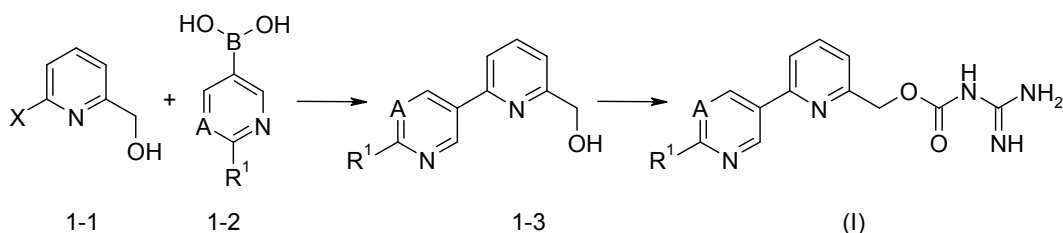
Esquemas de síntesis

Los métodos típicos para preparar compuestos de acuerdo con la invención se describen en la sección experimental.

El potente efecto inhibitorio de los compuestos de la invención se puede determinar mediante ensayos enzimáticos *in vitro* como se describe en la sección experimental.

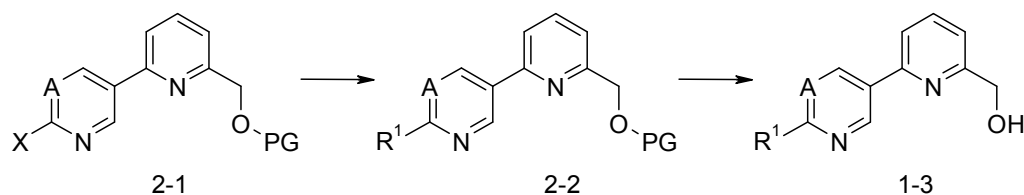
Los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, que incluyen aquellos que se describen a continuación y las variaciones dentro del conocimiento en el estado de la técnica.

Esquema 1:



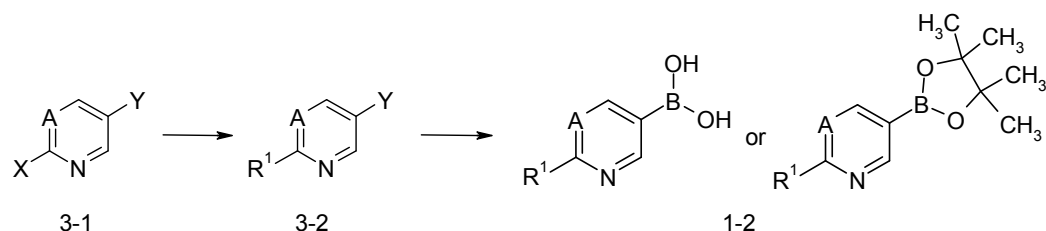
Los compuestos de la fórmula general **I**, en donde **A** y **R₁** son como se definieron previamente, se pueden preparar mediante el proceso descrito en el esquema 1 usando un compuesto de la fórmula general **1-1**, en donde **X** es halógeno, con un ácido borónico o pinacolato **1-2** correspondiente en presencia de un catalizador de paladio y un ligando y una base en solventes adecuados tales como diaxano a una temperatura entre 0 °C y 150 °C (*Suzuki-coupling*, *Chem. Rev.*, 1995, 95 (7), 2457). La reacción del alcohol bencílico de la fórmula general **1-3**, en donde **A** y **R₁** son como se definieron previamente, con el fin de obtener un compuesto de la fórmula general **I**, en donde **A** y **R₁** son como se definieron previamente, se puede lograr mediante la acilación con CDI seguida de la reacción con sal de guanidina en un solvente adecuado tal como DMF. Si es razonable, la secuencia de reacción para obtener compuestos de la fórmula general **I** también se puede revertir.

Esquema 2:



Los intermediarios de la fórmula general **1-3**, en donde **A** y R^1 son como se definieron previamente, se pueden preparar mediante el proceso descrito en el esquema 2 usando un compuesto de la fórmula general **2-1**, en donde **A** es como se definió previamente y **X** es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno o $\text{S}(=\text{O})\text{Me}$, y **PG** es un grupo protector adecuado, tal como Si^tBuMe_2 , y un nucleófilo en presencia de una base tal como NaH , DIPEA o DBU en solventes adecuados tales como THF y DCM a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$. Para obtener el intermediario alcohol de bencilo **1-3** en donde **A** y R^1 son como se definieron previamente, el grupo protector se debe retirar usando las condiciones adecuadas, por ejemplo, TBAF o TFA en THF para el grupo Si^tBuMe_2 . En determinados casos, la porción acilguanidina también se puede emplear como grupo protector y los compuestos de la fórmula general **I** se pueden obtener directamente en una etapa del intermediario **2-1** correspondiente.

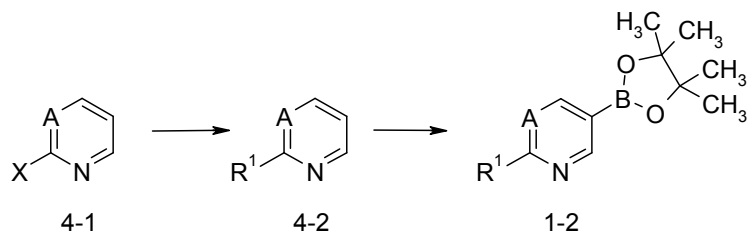
Esquema 3:



Los intermediarios de la fórmula general **1-2**, en donde **A** y R^1 son como se definieron previamente, se pueden preparar mediante el proceso descrito en el esquema 3 usando un compuesto de la fórmula general **3-1**, en donde **A** es como se definió previamente y **X** e **Y** son un halógeno y $\text{R}^1\text{-H}$ es un nucleófilo en presencia de una base tal como DIPEA en solventes adecuados tal como acetonitrilo a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$. Alternativamente, se pueden usar reactivos de zinc y condiciones de acoplamiento de Negishi (*Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (ed. Negishi, E.-I.), 1, 229-247, (John Wiley & Sons Inc., New York, 2002). Para obtener el intermediario **1-2** ácido borónico o pinacoléster correspondiente en donde **A** y R^1 son como se definieron previamente, se puede usar una borilación Suzuki-Miyaura (*J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 8001) o un intercambio de metal

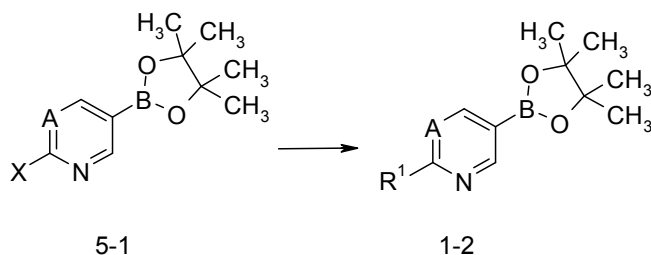
halógeno seguido de la reacción con un electrófilo adecuado, usando un reactivo tal como n-BuLi y B(OⁱPr)₃.

Esquema 4:



Alternativamente, la reacción de un compuesto de la fórmula general **4-1**, en donde A es como se definió previamente y X es halógeno y R¹-H es un nucleófilo en presencia de una base tal como K₂CO₃ en solventes adecuados tal como acetonitrilo a una temperatura entre 0 °C y 150 °C produce el intermediario **4-2**, en donde A y R¹ son como se definieron previamente. Para obtener el intermediario **1-2** pinacoléster de ácido borónico en donde A y R¹ son como se definió previamente, se puede utilizar la reacción catalizada por Ir como se describe en *Hartwig et al (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136 (11), 4287)* (esquema 4).

Esquema 5:



Alternativamente, la reacción de un compuesto de la fórmula general **5-1**, en donde A es como se describió previamente y X es halógeno y R¹-H es un nucleófilo en presencia de una base tal como NET₃ en solventes adecuados tal como dioxano a una temperatura entre 0 °C y 150 °C se puede usar para obtener el intermediario **1-2**, en donde A y R¹ son como se definieron previamente (esquema 5).

Las rutas sintéticas presentadas dependen del uso de los grupos protectores. Por ejemplo, los grupos reactivos presentes, tales como hidroxilo, carbonilo, carboxi, amino, alquilamino o imino, se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores convencionales que se vuelven a escindir luego de la reacción. Los grupos de protección adecuados para las funcionalidades respectivas y su eliminación son

conocidos para los expertos en el arte, y se describen la literatura de la síntesis orgánica.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden resolver en sus enantiómeros y/o diastereómeros como se mencionó con anterioridad. Por ende, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* se pueden resolver en sus isómeros *cis* y *trans*; y los compuestos racémicos se pueden separar en sus enantiómeros.

Las mezclas *cis/trans* se pueden resolver, por ejemplo, a través de cromatografía en los isómeros *cis* y *trans* de estas. Los compuestos de la fórmula general I que ocurren como racematos se pueden separar mediante los métodos conocidos *per se* en sus enantiómeros; y las mezclas diastereoméricas de los compuestos de la fórmula general I se pueden resolver en sus diastereómeros al aprovechar las ventajas de sus propiedades psico-químicas diferentes, utilizando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccional; si los compuestos obtenidos de este proceso son racematos, se pueden resolver en los enantiómeros que se describieron con anterioridad.

Los racematos se resuelven preferentemente a través de cromatografía de columna en fases quirales o mediante cristalización a partir de un solvente ópticamente activo o al reaccionar con una sustancia ópticamente activa, que forma sales o derivados, tales como ésteres o amidas con un compuesto racémico. Las sales se pueden formar con ácidos enantioméricamente puros para compuestos básicos; y con bases enantioméricamente puras para compuestos acídicos. Los derivados diastereoméricos se forman con compuestos auxiliares enantioméricamente puros, por ejemplo, ácidos, sus derivados activados o alcoholes. La separación de las mezclas diastereoméricas de las sales o los derivados obtenidos por este método se pueden lograr al aprovechar las ventajas de sus propiedades psicoquímicas diferentes, por ejemplo, las diferencias en solubilidad; los enantiómeros libres se pueden liberar de las sales diastereoméricas puras o los derivados mediante la acción de los agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos comúnmente usados para este fin, así como los alcoholes ópticamente activos que se utilizan como residuos auxiliares son conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en sales, en particular para uso farmacéutico, en sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto de origen se modifica obteniendo

ácidos o sales básicas de aquel.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la presente invención sin restringirla. El término "temperatura ambiente" designan una temperatura de alrededor de 20 °C.

Los compuestos descritos más adelante se caracterizaron por su masa característica luego de la ionización en una espectrometría de masa y su tiempo de retención en un HPLC analítico.

Lista de abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
ac.	Acuoso
°C	Grados Celsius
CDI	Di(imidazol-1-il)metanona
DA	Haz de diodos
DCM	Diclorometano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	N-etil-N-isopropil-propan-2-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
eq	Equivalente
ESI-MS	Espectrometría de masa por ionización de electrospray
EtOAc/ EE	Acetato de etilo
FC	Cromatografía en flash, se usa SiO ₂ si no se proporcionan más detalles
GP	Procedimiento general
h	Hora
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
KOAc	Acetato de potasio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
L	Litro
MeOH	metanol
min	Minuto
ml	Mililitro
mp	Punto de fusión
MS	Espectro de masa
NaH	Hidruro de sodio

NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
n.d.	No determinado
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
RT	Temperatura ambiente (alrededor de 20 °C)
R _t	Tiempo de retención
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TF / TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada de SiO ₂
XPhos Pd G2	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

HPLC-A: Agilent 1200 con detector DA y MS, Sunfire C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-B: Waters Acquity con detector de DA y MS, Sunfire C18_2,1 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	99,0	1,0	1,5
0,02	99,0	1,0	1,5
1,0	0,0	100,0	1,5
1,1	0,0	100,0	1,5

HPLC-C: Agilent 1200 con detector DA y MS, XBridge C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1% de NH ₄ OH]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-D: Waters Acquity con detector de DA y MS, XBridge BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	99,0	1,0	1,6
0,02	99,0	1,0	1,6
1,0	0,0	100,0	1,6
1,1	0,0	100,0	1,6

HPLC-E: Agilent 1100 con detector DA y MS, Sunfire C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-F: Waters Acquity con detector de QDa, Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
1,3	0,0	100,0	1,5
1,5	0,0	100,0	1,5
1,6	95,0	5,0	1,5

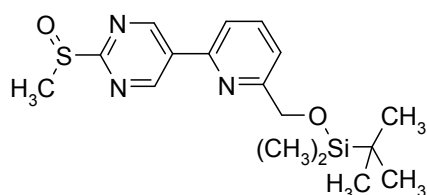
HPLC-G: Waters Acquity con detector de QDa, Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1% de NH ₄ OH]	% de Sol [ACN]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
1,3	0,0	100,0	1,5
1,5	0,0	100,0	1,5
1,6	95,0	5,0	1,5

HPLC-H: Waters Acquity con detector de QDa, Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 40°C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [ACN, 0,08 % de TFA]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
1,3	0,0	100,0	1,5
1,5	0,0	100,0	1,5
1,6	95,0	5,0	1,5

I.1 5-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-il]-2-metanesulfinil-pirimidina



A una mezcla de 10,00 g (53,19 mmol) de 2-bromo-6-(hidroximetil)piridina, 8,69 g (127,65 mmol) de imidazol y DMF, se agregaron 10,42 g (69,14 mmol) de ter-butil-cloro-dimetil-silano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante FC para obtener 16 g de 2-bromo-6-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina.

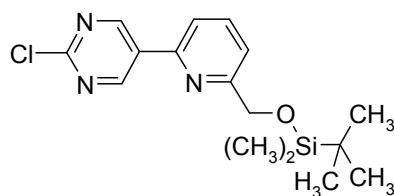
A una mezcla de 1,04 g (3,24 mmol) de 2-bromo-6-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina, 662 mg (3,89 mmol) de ácido (2-metilsulfanilpirimidin-5-il)borónico, 4,3 ml (8,6 mmol) de solución 2 M de Na₂CO₃ en H₂O y dioxano, se

agregaron 265 mg (0.325 mmol) de $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon y se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante FC para obtener 1,05 g de ter-butil-dimetil-[[6-(2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-2-piridil]metoxi]silano.

Una mezcla de 2,00 g (5.76 mmol) de ter-butil-dimetil-[[6-(2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-2-piridil]metoxi]silano y DCM se enfrió en un baño de hielo y se agregaron lentamente 1,32 g (5,76 mmol) de 75% ácido 3-clorobencencarboxiperoxídico y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y agua, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó.

Rendimiento: 2,03 g (97%), ESI-MS: $m/z = 364$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (HPLC): 1,19 min (HPLC-A)

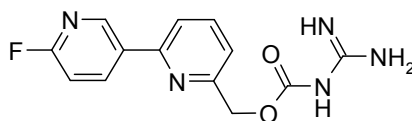
1.2 ter-butil-[[6-(2-cloropirimidin-5-il)-2-piridil]metoxi]-dimetil-silano



Una mezcla de 0,6 g (2 mmol) de (6-bromo-2-piridil)metoxi-ter-butil-dimetil-silano (*vide supra*) y THF se enfrió a -70°C y se agregaron 0,9 ml de solución 2,3 M de n-hexil litio en hexano (2,1 mmol), seguido de 2,0 ml de solución 1 M de ZnCl_2 en dietiléter (2,0 mmol). La mezcla alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Luego se agregaron 0,1 g (0,1 mmol) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y 0,2 g (1 mmol) 2-cloro-5-iodopirimidina en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante FC en óxido de aluminio.

Rendimiento: 0,1 g (30%), ESI-MS: $m/z = 336/338$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (HPLC): 1,33 min (HPLC-A)

1.3 [6-(6-fluoro-3-piridil)-2-piridil]metil N-carbamimidatoilcarbamato

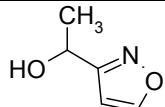
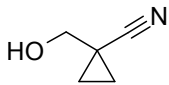
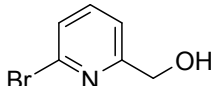


Una mezcla de 0,4 g (1,47 mmol) de intermediario III.1, 0,23 g (1,6 mmol) de ácido (6-fluoro-3-piridil)borónico, 4 ml de solución 1M de K_3PO_4 en agua (4 mmol) y

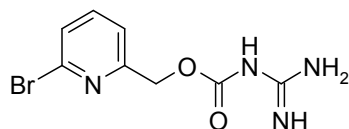
0,12 g (0,14 mmol) de XPhos Pd G2 en dioxano se calentó hasta 90°C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter y se filtró.

Rendimiento: 0,22 g (52%), ESI-MS: $m/z = 290$ ($M+H$)⁺, R_t (HPLC): 0,37 min (HPLC-B)

Se pueden obtener los siguientes intermediarios de acuerdo con las referencias dadas.

#	Estructura/Referencia	#	Estructura/Referencia
II.50	 US2011/98272	II.51	 WO2012/66070
III.50	 WO2009/120789		

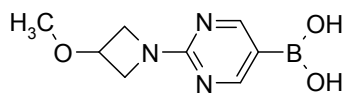
III.1(6-bromo-2-piridil)metil N-carbamimidoilcarbamato



A una mezcla de 3,0 g (16,0 mmol) de (6-bromo-2-piridil)metanol y DMF, se agregaron 3,9 g (24,1 mmol) de CDI y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Luego se agregaron 5,8 g (32,0 mmol) de carbonato de guanidina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se enfrió en un baño de hielo. Después de 1h, el precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó.

Rendimiento: 3,7 g (85%), ESI-MS: $m/z = 273$ ($M+H$)⁺, R_t (HPLC): 0,70 min (HPLC-C), mp=168-172°C.

IV.1 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



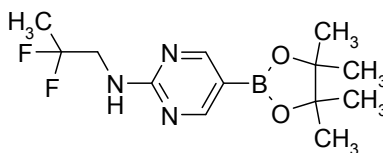
Una mezcla de 1,4 g (10,92 mmol) de clorhidrato de 3-metoxi-azetidina, 2,9 g (12,10 mmol) de 2-cloro-5-iodo-pirimidina, 3,0 ml (17,61 mmol) de DIPEA y ACN se

calentó hasta 50°C durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante FC para obtener 2,8 g de 5-iodo-2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidina.

Una mezcla de 0,5 g (1,72 mmol) de 5-iodo-2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidina, 0,6 g (2,23 mmol) de bis(pinacolato)diborona, 0,5 g (5,30 mmol) de KOAc, 71 mg (0,087 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ * DCM y dioxano se calentó hasta 100°C durante la noche. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante FC.

Rendimiento: 300 mg (84%), ESI-MS: m/z = 210 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,25 min (HPLC-D)

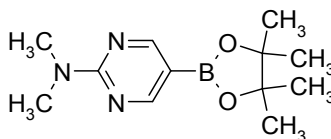
IV.2 (2,2-difluoro-propil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina



Una mezcla de 70 mg (0,29 mmol) de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina, 42 mg (0,32 mmol) de clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina, 0,13 ml (0,93 mmol) de trietilamina y dioxano se calentó hasta 90°C durante 1 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de NaCl. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 110 mg (126%), ESI-MS: m/z = 218 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,30 min (HPLC-B)

IV.3 N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina



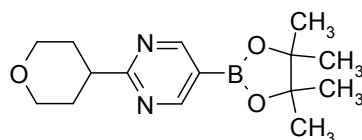
Una mezcla de 22,5 ml (45,5 mmol) de solución de dimetilamina en THF, 3,0 g (15,5 mmol) de 2-cloro-5-bromo-pirimidina y ACN se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El solvente se evaporó, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron para obtener 3,2 g de 5-bromo-N,N-dimetil-pirimidin-2-amina.

Una mezcla de 0,5 g (2,48 mmol) de 5-bromo-N,N-dimetil-pirimidin-2-amina, 0,8 g (3,24 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 0,6 g (6,38 mmol) de KOAc, 0,2 g (0,25 mmol)

de Pd(dppf)Cl₂ * DCM y dioxano se calentó hasta 100°C durante 4,5 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante FC.

Rendimiento: 0,6 g (96%), ESI-MS: m/z = 250 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,22 min (HPLC-A)

IV.4 2-tetrahidropiran-4-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

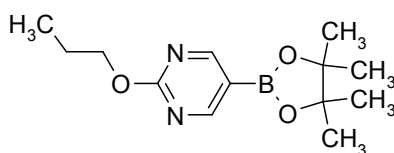


Una mezcla de 1,0 g (3,5 mmol) de 5-bromo-2-iodo-pirimidina, 0,2 g (0,18 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y THF se enfrió hasta 0°C y se agregaron 14 ml (7,0 mmol) de solución 0,5 M de iodo(tetrahidropiran-4-il)zinc. La mezcla alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se agregó Pd(PPh₃)₄ adicional y 5 ml (2,5 mmol) de solución 0,5 M de iodo(tetrahidropiran-4-il)zinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se filtró a través de celite y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante FC para obtener 0,41 g de 5-bromo-2-tetrahidropiran-4-il-pirimidina.

Una mezcla de 0,4 g (2,48 mmol) de 5-bromo-2-tetrahidropiran-4-il-pirimidina, 0,54 g (2,14 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 0,49 g (4,94 mmol) de KOAc, 0,07 g (0,25 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ y dioxano se calentó a 90°C durante 1,5 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con agua y salmuera y se secaron. Se agregó carbón, la mezcla se filtró a través de celite y se evaporó.

Rendimiento: 0,4 g (84%), ESI-MS: m/z = 291 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,30 min (HPLC-B)

IV.5 2-propoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



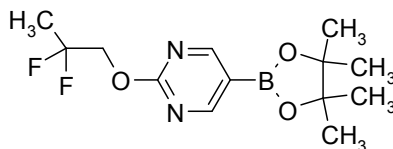
Una mezcla de 1,0 g (5,2 mmol) de 2-cloro-5-bromo-pirimidina, 1,4 g (10,3

mmol) de K_2CO_3 y 10 ml de n-propanol se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para obtener 1,2 g 5-bromo-2-propoxi-pirimidina.

La mezcla de 0,5 g (2,00 mmol) de 5-bromo-2-propoxi-pirimidina, 0,6 g (2,20 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 0,4 g (4,00 mmol) de KOAc, 0,2 g (0,20 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ y dioxano se calentó hasta $100^\circ C$ durante 2 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante FC.

Rendimiento: 0,5 g (85%), R_t (HPLC): 0,74 min (HPLC-A)

IV.6 2-(2,2-difluoropropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

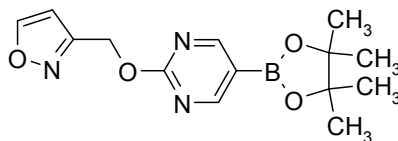


Una mezcla de 9,7 g (100,6 mmol) de 2,2-difluoropropan-1-ol y THF se enfrió hasta $0^\circ C$ y se agregaron 4,1 g (92,9 mmol) de 60% de NaH en pequeñas porciones. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 1h, luego se enfrió hasta $0^\circ C$ y se agregaron 15,0 g (77,4 mmol) de 2-cloro-5-bromo-pirimidina en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante FC para obtener 17,3 g de 5-bromo-2-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina.

La mezcla de 9,5 g (37,5 mmol) de 5-bromo-2-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina, 12,4 g (48,8 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 9,6 g (95,5 mmol) de KOAc, 0,9 g (1,1 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ y dioxano se calentó hasta $100^\circ C$ durante 5 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. A la fase orgánica se agregó carbón, $NaSO_4$ y gel de sílice y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se trituroó con éter de petróleo, se filtró y se secó.

Rendimiento: 9,5 g (84%), ESI-MS: $m/z = 301$ ($M+H$)⁺, R_t (HPLC): 0,41 min (HPLC-B)

IV.7 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]oximetil]isoxazol

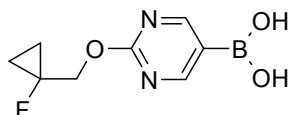


Una mezcla de 10,0 g (100,9 mmol) de isoxazol-3-ilmetanol y THF se enfrió hasta 0°C y se agregaron 4,0 g (100,9 mmol) de 60% de NaH en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y luego se agregaron 16,4 g (84,6 mmol) de 2-cloro-5-bromo-pirimidina en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, luego se enfrió hasta 0°C y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 20,1 g de 3-[(5-bromopirimidin-2-il)oximetil]isoxazol.

La mezcla de 20,1 g (78,5 mmol) de 3-[(5-bromopirimidin-2-il)oximetil]isoxazol, 26,2 g (102,1 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 20,0 g (204,2 mmol) de KOAc, 1,6 g (2,0 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ * DCM y dioxano se calentó hasta 100°C durante 30 min. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se agregó carbón y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con n-heptano, se filtró y se secó.

Rendimiento: 17,5 g (74%), ESI-MS: m/z = 304 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,61 min (HPLC-A)

IV.8 Ácido [2-[(1-fluorociclopropil)metoxi]pirimidin-5-il]borónico

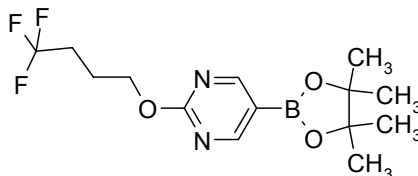


Una mezcla de 391 mg (4,3 mmol) de (1-fluorociclopropil)metanol y THF se enfrió hasta 0°C y se agregaron 174 mg (4,3 mmol) de 60% de NaH en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego se agregaron 700 mg (3,6 mmol) de 2-cloro-5-bromo-pirimidina. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron para producir 856 mg de 5-bromo-2-[(1-fluorociclopropil)metoxi]pirimidina.

La mezcla de 428 mg (1,7 mmol) de 5-bromo-2-[(1-fluorociclopropil)metoxi]pirimidina, 578 mg (2,3 mmol) bis(pinacolato)diboro, 442 mg (4,5 mmol) de KOAc, 142 g (0,2 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ * DCM y dioxano se calentó hasta 100°C durante 1 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron.

Rendimiento: 370 mg, ESI-MS: $m/z = 213 (M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,71 min (HPLC-A)

IV.9 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidina

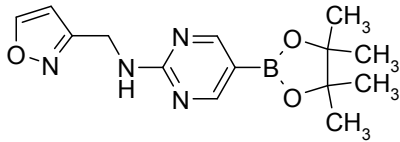
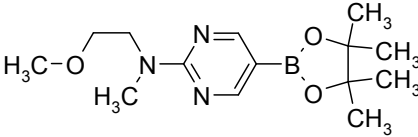
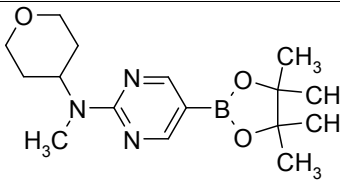
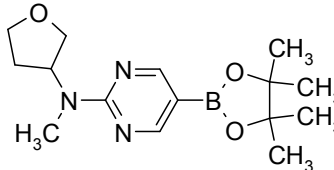
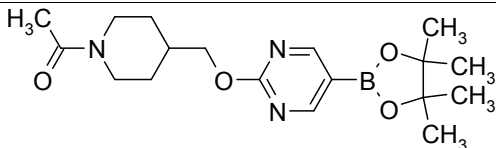
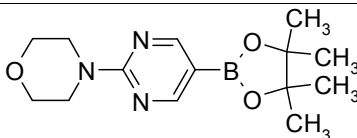
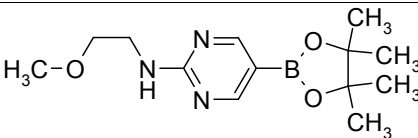
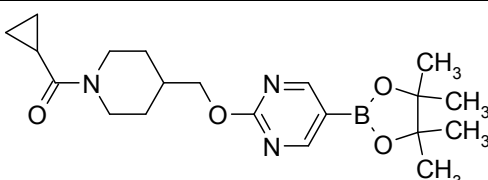


Una mezcla de 3,5 g (27,5 mmol) de 4,4,4-trifluorobutan-1-ol, 4,8 g (25,0 mmol) de 2-cloro-5-bromo-pirimidina, 12,2 g (37,5 mmol) de Cs_2CO_3 se agitó durante 2h a temperatura ambiente, luego se calentó hasta 50°C durante 8 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua helada y el precipitado se filtró y se lavó con agua, luego se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se trituró con heptano a 0°C, se filtró y se secó, para obtener 5,0 g de 5-bromo-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidina.

La mezcla de 3,0 g (10,5 mmol) de 5-bromo-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidina, 3,5 g (13,7 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 2,7 g (27,4 mmol) de KOAc, 0,3 g (0,3 mmol) de $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ y dioxano se calentó hasta 100°C durante 5 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. A la fase orgánica se agregó carbón y NaSO_4 y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con éter de petróleo, se filtró y se secó.

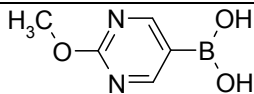
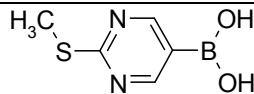
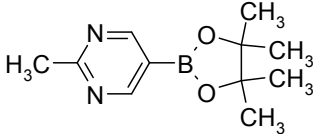
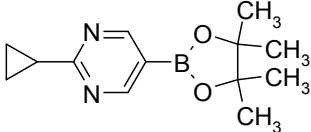
Rendimiento: 3,0 g (86%), R_t (HPLC): 0,85 min (HPLC-A)

Los siguientes intermediarios se obtuvieron de manera similar a la descrita para **IV.3 (A)**, **IV.2 (B)**, **IV.6 (C)** en la columna de GP. Los detalles se proporcionan en la columna de comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (ESI-MS m/z $M+H^+$) determinados mediante HPLC-MS se proporcionan en las columnas MS y R_t .

IV	Estructura	GP MS	R _t	Comentario de síntesis
IV.25		B 221	0,26 min HPLC-B	1 h 90°C
IV.26		A 294	0,26 min HPLC-A	100°C
IV.27		B 320	0,74 min HPLC-A	1 h 100°C
IV.28		B 224	0,26 min HPLC-B	3 h 100°C
IV.29		C		TLC: DCM / MeOH 20:1 R _f = 0,4
IV.30		A 292		TLC: PE/EtOAc 3:1 R _f = 0,4
IV.31		A 280	0,67 min HPLC-C	3 h 100°C
IV.32		C 388	0,37 min HPLC-D	1 h 95°C

Los siguientes intermediarios está disponibles en el comercio o se pueden obtener de acuerdo con las referencias dadas.

#	Estructura/Referencia	#	Estructura/Referencia
---	-----------------------	---	-----------------------

IV.50	 <i>J. Med. Chem.</i> , 2010 , Vol. 53, # 1, 77	IV.51	 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2010 , vol. 20, # 23, 7046
IV.52	 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2014, Vol. 136, # 11, 4287	IV.53	 Ark Pharm, Inc., 1840 Industrial Drive, Suite 120, Libertyville, IL 60048, EE. UU.

Procedimiento general A.1

1ª etapa sustitución (S): se agregaron 1,0 eq de intermediario I, determinado eq de intermediario IV y 3 eq de DBU en DCM. La mezcla se mantuvo a la temperatura determinada durante el tiempo determinado.

2ª etapa desprotección (D): Se agregaron 40 eq de TFA y la mezcla se mantuvo a la temperatura determinada durante el tiempo determinado, luego se evaporó y se purificó mediante HPLC.

3ª etapa formación de acilguanidina (A): A una mezcla de 1,0 eq de intermediario alcohol de bencilo y DMF, se agregaron 2,0 eq de CDI y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego se agregaron 2,0 eq de carbonato de guanidina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo determinado. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, DMF y se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC.

Procedimiento general A.2

1ª etapa sustitución (S): Una mezcla de 1,1 eq de alcohol o intermediario II y THF 1,1 eq de 60% de NaH se agregó y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregaron 1,0 eq de intermediario I y la mezcla se mantuvo a la temperatura determinado durante el tiempo determinado, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron.

2ª etapa desprotección (D): El intermediario de la etapa 1 se disolvió en THF y se agregaron 1.5 eq de TBAF en THF y la mezcla se mantuvo a la temperatura determinada durante el tiempo determinado, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron.

3ª etapa formación de acilguanidina (A): A una mezcla de 1.0 eq de

intermediario alcohol de bencilo de la etapa 2 y DMF, se agregaron 1,5 eq de CDI y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Luego se agregaron 2,0 eq de carbonato de guanidina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo determinado. La mezcla de reacción se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC.

Procedimiento general A.3

Una mezcla de 5,0 eq de nucleófilo y THF se enfrió hasta 0°C y se agregaron 3 eq de 60% de NaH, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agregaron 1,0 eq de intermediario **III** disuelto en DMF y la mezcla se mantuvo a la temperatura determinada durante el tiempo determinado. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó y se secó. Alternativamente, el producto crudo se purificó mediante HPLC luego de la concentración.

Procedimiento general B.1

1ª etapa acoplamiento (C): se calentaron 1,0 eq de intermediario **I**, 1,0 eq de intermediario **IV** y 2,0 eq de solución 2M de Na₂CO₃, 0,10 eq de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) en dioxano a una temperatura determinada durante un tiempo determinado. El intermediario alcohol de bencilo resultante se purificó mediante FC o HPLC.

2ª etapa formación de acilguanidina (A): A una mezcla de 1.0 eq de intermediario alcohol de bencilo y DMF, se agregaron 1,5 eq de CDI y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregaron 2,0 eq de carbonato de guanidina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo determinado. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, DMF y se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC.

Procedimiento general B.2

Se calentaron 1,0 eq de intermediario **III** 1.1 eq de intermediario **IV** y 3,5 eq de K₃PO₄ y 0,1 eq de XPhos Pd G2 en dioxano a la temperatura determinada durante el tiempo determinado. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho Thiol-MP SPE y se purificó mediante HPLC.

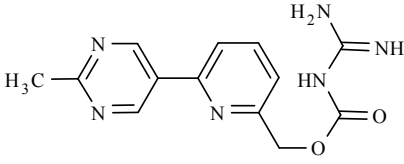
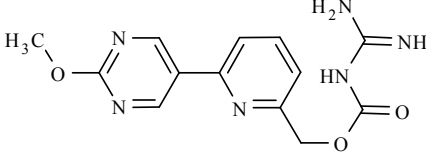
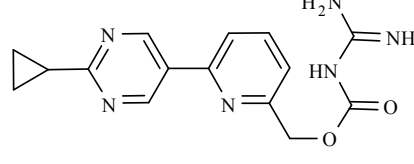
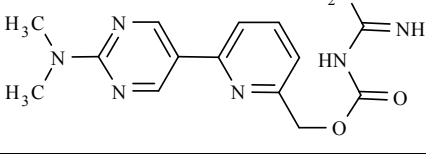
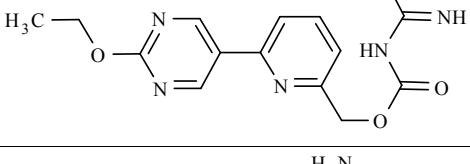
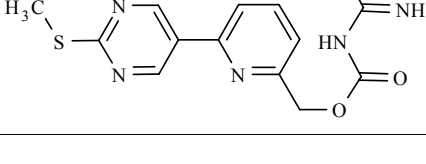
Procedimiento general B.3

Se calentaron 1,0 eq de intermediario **III** 1,5 eq de intermediario **IV** y 3,0 eq de K₃PO₄ y 0,05 eq de XPhos Pd G2 en dioxano/agua (ca. 5:1) a la temperatura determinada durante el tiempo determinado. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC.

Los siguientes ejemplos en la tabla 3 (número de ejemplo dado en la columna

N.º) se preparan de acuerdo con los procedimientos generales A o B y como se describen a continuación. Los detalles para los procedimientos generales se proporcionan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (ESI-MS m/z $M+H^+$) determinados mediante HPLC-MS se proporcionan en las columnas RT y MS.

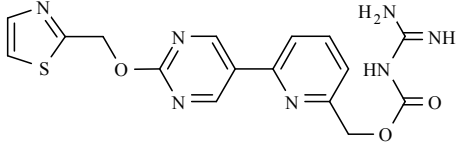
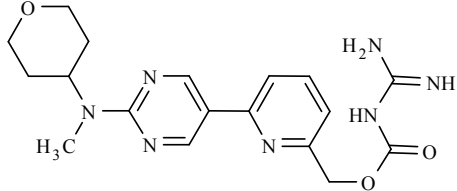
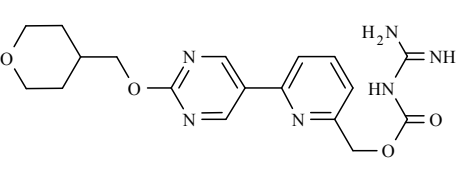
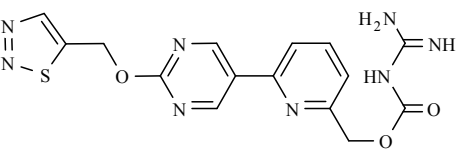
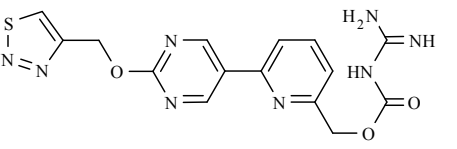
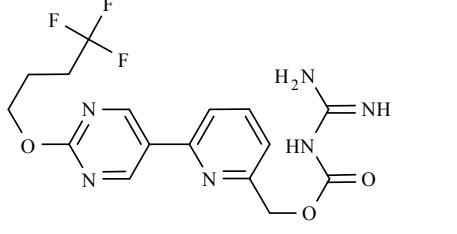
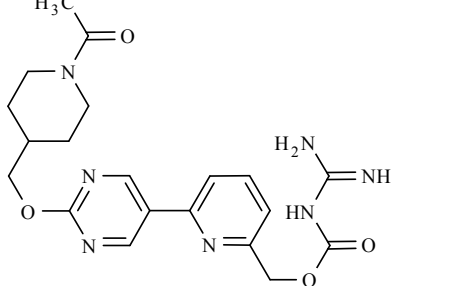
Tabla 3

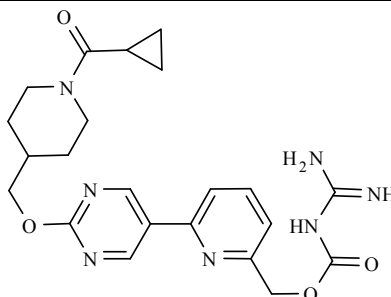
#	Estructura	GP	Material de inicio	R _t [min] (Método de HPLC)	MS	Comentario de síntesis
01		B.3	III.1 IV.52	0,31 (B)	287	2h, 100°C
02		B.1	III.50 IV.50	0,34 (B)	303	C: 1 h, 100°C A: 2 eq de carbonato de guanidina, 1,1 eq de CDI, 48 h
03		B.3	III.1 IV.53	0,38 (B)	313	2h, 100°C
04		B.3	III.1 IV.3	0,68 (A)	316	2h, 100°C
05		A.1	I.1 etanol	0,75 (A)	317	S: durante la noche, RT D: 2h, RT A: 3 h, RT
06		B.3	III.1 IV.51	0,77 (A)	319	1h, 100°C

#	Estructura	GP	Material de inicio	R _t [min] (Método de HPLC)	MS	Comentario de síntesis
07		A.1	I.1 1-propanol	0,51 (F)	331	S: durante la noche, RT D: 3h, RT A: 3h, RT
08		A.1	I.1 but-3-in-1-ol	0,47 (F)	341	S: durante la noche, RT D: 3h, RT A: 3h, RT
09		B.3	III.1 IV.31	0,69 (A)	346	1,5h, 100°C
10		A.1	I.1 2-metoxi-etanol	0,41 (H)	347	S: 4d, RT D: 1h, RT A: 3h, RT
11		A.1	I.1 (2R)-2-fluoro-propan-1-ol	0,47 (F)	349	S: 84h, RT D: 3h, RT A: 2h, RT
12		B.3	III.1 IV.4	0,36 (B)	357	3h, 100°C
13		B.1	III.50 IV.1	0,69 (A)	358	C: 1,5 h, 100°C A: durante la noche
14		B.1	III.50 IV.30	0,38 (B)	358	C: 3 eq de Na ₂ CO ₃ , 100°C 3 h A: durante la noche

#	Estructura	GP	Material de inicio	R _t [min] (Método de HPLC)	MS	Comentario de síntesis
15		A.1	I.1 (3S)-tetrahydrofuran-3-ol	0,42 (H)	359	S: 4d, RT D: 1h, RT A: 3h, RT
16		B.3	III.1 IV.26	0,4 (A)	360	1,5h, 100°C
17		A.1	I.1 (1-fluorocyclopropyl)-metanol	0,5 (F)	361	S: durante la noche, RT D: 3h, RT A: 3h, RT
18		A.3	I.3 2,2-difluoropropan-1-ol	0,49 (B)	366	durante la noche, RT
19		B.2	III.1 IV.2	0,4 (B)	366	3 h, 90°C
20		A.1	I.1 2,2-difluoropropan-1-ol	0,52 (H)	367	S: 4d, RT D: 1h, RT A: 3h, RT
21		A.2	I.2 II.51	0,39 (B)	368	S: 3h, RT D: durante la noche, RT A: durante la noche
22		B.2	III.1 IV.25	0,35 (B)	369	3 h, 90°C

#	Estructura	GP	Material de inicio	R _t [min] (Método de HPLC)	MS	Comentario de síntesis
23		A.3	I.3 isoxa- zol-3- ilme- tanol	0,51 (E)	369	durante la noche, RT
24		A.1	I.1 isoxa- zol-3- ilme- tanol	0.45 (H)	370	S: 4 d, RT D: 1 h, RT A: 3 h, RT
25		B.3	III.1 IV.28	0.75 (A)	372	1,5h, 100°C
26		A.1	I.1 [(1R)- 2,2- difluoro- ciclo- propil]- metanol	0,53 (F)	379	S: durante la noche, RT D: 3h, RT A: 3h, RT
27		A.1	I.1 1-(hidro- ximetil)- ciclo- butan- carbo- nitrilo	0.56 (G)	382	S: durante la noche, RT D: 3h, RT A: 3h, RT
28		A.2	I.2 II.50	0,41 (B)	384	S: 3h, RT D: durante la noche, RT A: durante la noche
29		A.1	I.1 tiazol-5- ilmeta- nol	0,43 (F)	386	S: 84h, RT D: 3h, RT A: 2h, RT
30		A.1	I.1 tiazol-4- ilmeta- nol	0,43 (F)	386	S: 84h, RT D: 3h, RT A: 2h, RT

#	Estructura	GP	Material de inicio	R _t [min] (Método de HPLC)	MS	Comentario de síntesis
31		A.1	I.1 tiazol-2-ilme- tanol	0,45 (F)	386	S: 84h, RT D: 3h, RT A: 2h, RT
32		B.3	III.1 IV.27	0,76 (A)	386	1h, 100°C
33		A.1	I.1 tetra- hidro- piran-4- ilme- tanol	0,48 (H)	387	S: 4d, RT D: 1h, RT A: 3h, RT
34		A.1	I.1 tiadi- azol-5- ilme- tanol	0,44 (F)	387	S: 84h, RT D: 3h, RT A: 2h, RT
35		A.1	I.1 tiadi- azol-4- ilme- tanol	0,43 (F)	387	S: 84h, RT D: 3h, RT A: 2h, RT
36		A.1	I.1 4,4,4- trifluoro- butan-1- ol	0,58 (F)	399	S: durante la noche, RT D: 3h, RT A: 3h, RT
37		B.1	III.50 IV.29	0,38 (B)	428	C: 3 eq de Na ₂ CO ₃ , 100°C 3 h A: durante la noche

#	Estructura	GP	Material de inicio	R _t [min] (Método de HPLC)	MS	Comentario de síntesis
38		B.2	III.1 IV.32	0,42 (D)	454	1h 80°C

Ejemplo 03: [6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-piridil]metil N-carbamimidoil-carbamato

Una mezcla de 1,0 eq de intermediario **III.1**, 1,1 eq de intermediario **IV.53**, 3,0 eq de K₃PO₄ y 0,07 de eq XPhos Pd G2 en dioxano/agua (ca. 5:1) se calentó hasta 100°C durante 2 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó, se absorbió en una mezcla de MeOH y DCM, se filtró a través de cartucho PL-thiol y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante HPLC.

ESI-MS: m/z = 313 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,39 min (HPLC-B)

Ejemplo 07: [6-(2-propoxipirimidin-5-il)-2-piridil]metil N-carbamimidoilcarbamato

Se pasó un flujo suave de argón a través de una mezcla de 1,0 eq de intermediario **III.1**, 1,1 eq de intermediario **IV.5** y 2,5 eq de K₃PO₄ en dioxano/agua (ca. 5:1). Luego se agregaron 0,1 eq de XPhos Pd G2 y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 1 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante FC.

ESI-MS: m/z = 331 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 0,81 min (HPLC-A)

Ejemplo 08: [6-(2-but-3-inoxipirimidin-5-il)-2-piridil]metil N-carbamimidoil-carbamato

Se agregaron 3,0 eq de DBU a una mezcla de 3,0 eq de 3-butin-1-ol y DCM. Luego de 1 h a temperatura ambiente, se agregaron 1,0 eq de intermediario **I.1** en DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃ y salmuera, se secó y se evaporó. Se obtuvo ter-butil-[[6-(2-but-3-inoxipirimidin-5-il)-2-piridil]metoxi]-dimetil-silano crudo (ESI-MS: m/z = 370 (M+H)⁺, R_t(HPLC): 1,26 min (HPLC-C)). Se agregaron THF y 1,5 eq de TBAF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El solvente se

evaporó y el residuo se purificó mediante FC, para obtener [6-(2-but-3-inoxipirimidin-5-il)-2-piridil]metanol (ESI-MS: $m/z = 256$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,80 min (HPLC-C)).

A una mezcla de 1,0 eq de [6-(2-but-3-inoxipirimidin-5-il)-2-piridil]metanol y DMF, se agregaron 1.5 eq de CDI y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se agregaron 2.0 eq de carbonato de guanidina y se continuó con la agitación durante la noche y luego se diluyó con agua. El precipitado se filtró y se secó, se trituró con éter y se filtró, luego con MeOH, se filtró y se secó.

ESI-MS: $m/z = 341$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,79 min (HPLC-C)

Ejemplo 17: [6-[2-[(1-fluorociclopropil)metoxi]pirimidin-5-il]-2-piridil]metil N-carbamimidoilcarbamato

Se pasó un flujo suave de argón a través de una mezcla de 1,0 eq de intermediario **III.1**, 1,11 eq de intermediario **IV.8** y 2,0 eq de K₃PO₄ en dioxano/agua (ca. 5:1). Luego se agregaron 0,1 eq de XPhos Pd G2 y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 30 min. Luego de calentarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron, y el producto crudo se purificó mediante FC.

ESI-MS: $m/z = 361$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,75 min (HPLC-A)

Ejemplo 20: [6-[2-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil N-carbamimidoilcarbamato

Una mezcla de 1.0 eq de (6-bromo-2-piridil)metanol, 1.1 eq de intermediario **IV.6** y 2.5 eq de K₃PO₄ en dioxano/agua (ca. 5:1) y 0.05 eq de XPhos Pd G2 se calentó hasta 100°C durante 1 h. Luego de calentarlas a temperatura ambiente, las fases orgánicas se separaron y se evaporaron. El producto crudo resultante se purificó mediante FC, para obtener [6-[2-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metanol (ESI-MS: $m/z = 282$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,85 min (HPLC-A)).

A una mezcla de 1.0 eq de [6-[2-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metanol y DMF, se agregaron 1,5 eq de CDI y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se agregaron 2,0 eq de carbonato de guanidina y la agitación continuó durante la noche y luego se diluyó con agua helada. El precipitado se filtró y se recrystalizó a partir de 95% de EtOH, se filtró y se secó.

ESI-MS: $m/z = 367$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,80 min (HPLC-A), mp: 195°C, R_f (TLC): 0,20 (DCM/MeOH/NH₄OH 9:1:0.01)

Ejemplo 24: [6-[2-(isoxazol-3-ilmetoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil N-carbamimidoilcarbamato

Una mezcla de 1,0 eq de intermediario **III.1**, 1,10 eq de intermediario **IV.7**, 2,0

eq de K_3PO_4 y 0,1 eq de XPhos Pd G2 en dioxano/agua (ca. 5:1) se calentó hasta 100°C durante 30 min. Luego de calentarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron y se evaporaron, y el producto crudo se purificó mediante FC, luego se trituró con éter, se filtró y se secó.

ESI-MS: $m/z = 370$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,75 min (HPLC-C), mp: 183°C, R_f (TLC): 0,18 (DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 26: [6-[2-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metoxi]pirimidin-5-il]-2-piridil]metil N-carbamimidoilcarbamato

Se agregaron 3,0 eq de DBU a una mezcla de 3,0 eq de [(1R)-2,2-difluorociclopropil]metanol y DCM. Luego de 1,5 h a temperatura ambiente, se agregaron 1,0 eq de intermediario **I.1** y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El intermediario ter-butil-[[6-[2-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metoxi]pirimidin-5-il]-2-piridil]metoxi]-dimetil-silano (ESI-MS: $m/z = 408$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 1,33 min (HPLC-A)) no se aísla. Se agregaron 45 eq de TFA a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC para obtener [6-[2-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metoxi]-pirimidin-5-il]-2-piridil]metanol (ESI-MS: $m/z = 294$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,86 min (HPLC-A)).

A una mezcla de 1,0 eq de [6-[2-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metoxi]pirimidin-5-il]-2-piridil]metanol y DMF, se agregaron 1,44 eq de CDI y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se agregaron 1,44 eq de carbonato de guanidina y la agitación continuó durante 3h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró y se secó.

ESI-MS: $m/z = 379$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,82 min (HPLC-A) mp: 193-196°C, R_f (TLC): 0,30 (DCM/MeOH/NH₄OH 9:1:0.01)

Ejemplo 36: [6-[2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil N-carbamimidoilcarbamato

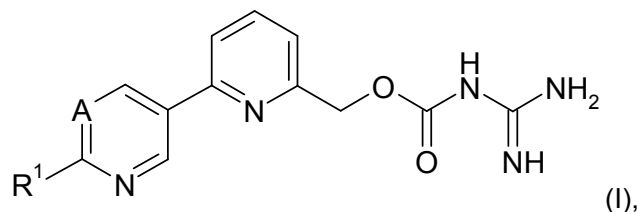
Una mezcla de 1.0 eq de (6-bromo-2-piridil)metanol, 1,1 eq de intermediario **IV.9** y 2,0 eq de K_3PO_4 en dioxano/agua (ca. 5:1) y 0,04 eq de XPhos Pd G2 se calentó hasta 100°C durante 1 h. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El producto crudo resultante se purificó mediante FC, [6-[2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metanol (ESI-MS: $m/z = 314$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,91 min (HPLC-A)).

A una mezcla de 1.0 eq de [6-[2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirimidin-5-il]-2-piridil]metanol y DMF, se agregaron 1,5 eq de CDI y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se agregaron 2,0 eq de carbonato de guanidina y la agitación continuó durante 4 h y luego se diluyó con agua helada. El precipitado se filtró y se secó.

ESI-MS: $m/z = 399$ (M+H)⁺, R_t (HPLC): 0,85 min (HPLC-A), mp: 194-197°C, R_f (TLC): 0,35 (DCM/MeOH/NH₄OH 9:1:0.01)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en donde

A es N o CH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, heterociclilo, -O-R², -S-R², -NH-R² y -N(R²)₂,

en donde cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, heterociclilo, -(C₁₋₂-alquil)-(C₃₋₆-cicloalquilo), -(C₁₋₂-alquil)-heterociclilo, -(C₁₋₂-alquil)-arilo, -(C₁₋₂-alquil)-heteroarilo y -(C₁₋₂-alquil)-C≡CH;

en donde cada heterociclilo de R¹ y R² es un grupo carbocíclico saturado de 4- a 7 miembros, en el que 1 o 2 porciones CH₂ se sustituyen independientemente entre sí por un átomo o grupo seleccionado de NH, O, S, -S(=O)-, -S(=O)₂- o -C(=O)-; y

en donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo; y

donde cada heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de =N-, -NH-, -O- y -S-, donde en grupos heteroaromáticos que contienen una unidad -CH=N-, este grupo se sustituye de forma opcional por -NH-C(=O)-; y

en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹ y R² es de manera opcional independientemente sustituido con uno o más F, Cl, CN, OH, C₁₋₃-alquilo, -O-(C₁₋₃-alquilo),

-C(=O)-(C₁₋₃-alquilo) y -C(=O)-(C₃₋₇-cicloalquilo);

en donde cada uno de los grupos alquilo mencionados con anterioridad pueden ser lineales o ramificados y se sustituyen opcionalmente por uno o más F;

o una sal de estos.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹

es C₁₋₄-alquilo, C₃₋₅-cicloalquilo, heterociclilo, -O-R², -S-R², -NH-R² o -N(R²)₂;

en donde cada heterociclilo es un grupo carbocíclico saturado de 4 a 6 miembros, en el que 1 o 2 porciones de CH₂ se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de NH, O o S; y

en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo es de manera opcional independientemente sustituido con 1 a 5 F y/o 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en Cl, CN, OH, C₁₋₂-alquilo, -O-(C₁₋₂-alquilo), -C(=O)-(C₁₋₂-alquilo) y -C(=O)-(C₃₋₄-cicloalquilo); y en donde R² es como se definió en la reivindicación 1.

o una sal de estos.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es C₁₋₂-alquilo, C₃₋₄-cicloalquilo, heterociclilo, -O-R², -NH-R² o -N(R²)₂;

en donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidino, piperidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano y morfolino; y

en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo es de manera opcional independientemente sustituido con 1 a 3 F o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CN, OH, CH₃, -O-CH₃, -C(=O)-CH₃ y -C(=O)-ciclopropilo; y

en donde R² es como se definió en la reivindicación 1.

o una sal de estos.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₃₋₅-cicloalquilo, heterociclilo, -(C₁₋₂-alquil)-(C₃₋₅-cicloalquilo), -(C₁₋₂-alquil)-heterociclilo, -(C₁₋₂-alquil)-arilo, -(C₁₋₂-alquil)-heteroarilo y -(C₁₋₂-alquil)-C≡CH;

en donde cada heterociclilo es un grupo carbocíclico saturado de 4 a 6 miembros, en el que 1 o 2 porciones de CH₂ se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de NH, O o S; y

en donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo; y

donde cada heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionado de manera independiente de =N-, -NH-, -O- y -S-; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, Cl, CN, OH, C₁₋₂-alquilo, -O-(C₁₋₂-alquilo), -C(=O)-(C₁₋₂-alquilo) y -C(=O)-(C₃₋₇-cicloalquilo).

o una sal de estos.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-4} -alquilo, $-CH_2-(C_{3-4}$ -cicloalquilo), $-CH_2$ -heterociclilo, $-CH_2$ -heteroarilo y $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$; en donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano y piperidinilo; y en donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN, CH_3 , $-OCH_3$, $-C(=O)-CH_3$ y $-C(=O)$ -ciclopropilo.

o una sal de estos.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

A es N;

o una sal de estos.

7. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

A es N; y

R^1 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, heterociclilo y $-O-R^2$;

en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, $-(C_{1-2}$ -alquilo)- $(C_{3-6}$ -cicloalquilo), $-(C_{1-2}$ -alquilo)-heteroarilo y $-(C_{1-2}$ -alquilo)- $C\equiv CH$;

en donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidino, piperidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y morfolino; y

en donde cada grupo heterociclilo se sustituye de manera opcional independientemente con un sustituyente seleccionado de F, CN, OH, CH_3 , $-O-CH_3$; y

en donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN, CH_3 , $-OCH_3$, $-C(=O)-CH_3$ y $-C(=O)$ -ciclopropilo;

en donde cada uno de los grupos alquilo mencionados con anterioridad pueden ser lineales o ramificados y se sustituyen opcionalmente por uno o más F;

o una sal de estos.

8. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

A es N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, heterociclilo y -O-R²;

en donde R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, -CH₂-(C₃₋₄-cicloalquilo), -CH₂-heteroarilo y -CH₂-CH₂-C≡CH;

en donde cada heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo; y

donde cada grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye de manera opcional independientemente con uno o más F, CN y -OCH₃.

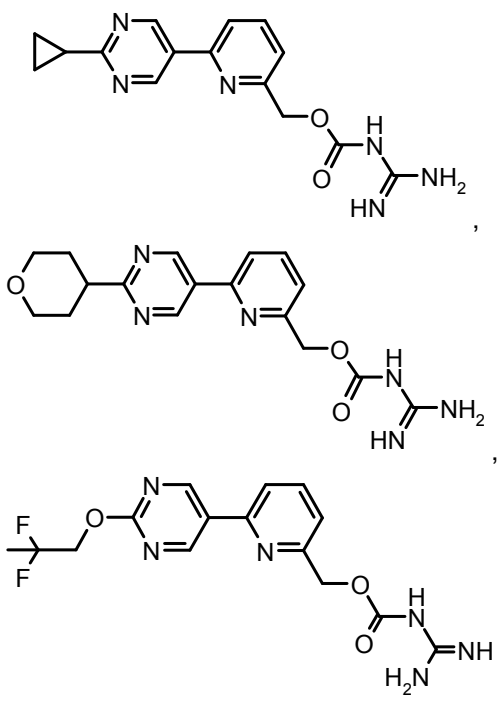
en donde cada heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y morfolinilo;

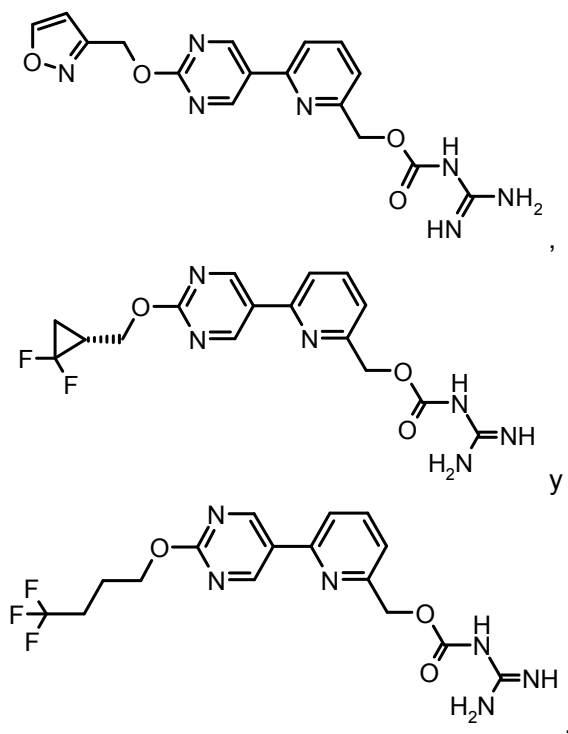
y

donde cada grupo heterociclilo se sustituye de manera opcional independientemente con un sustituyente seleccionado de F, CN, OH, CH₃, -O-CH₃;

o una sal de estos.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:





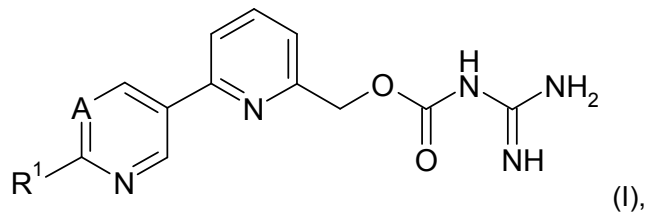
o una sal de estos.

10. Una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para usar como medicamento.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o las sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en el tratamiento de NASH (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis pulmonar, retinopatía o nefropatía.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, opcionalmente junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.
14. Un método para tratar una enfermedad o afección que está mediada por la inhibición de la actividad de AOC3, que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de estos aceptable

desde el punto de vista farmacéutico, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

RESUMEN

La invención se refiere a nuevos derivados de piridinilo de la fórmula (I)



en donde R¹ y A son como se definen en la descripción y las reivindicaciones, a su uso como medicamentos, a los métodos para su uso terapéutico y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2017/060890	International filing date (day/month/year) 08.05.2017	Priority date (day/month/year) 12.05.2016
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D401/04 C07D417/14 A61K31/506 A61P1/16		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Johnson, Claire Telephone No. +49 89 2399-0	
--	--	--	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claim 14 is directed to therapeutic methods of treatment. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but allows claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Reference is made to the following document:

D1: EP2695881

Novelty

The present compounds differ from those of D1 (formula (I), claim 1) because they contain a pyridine ring in place of a phenyl ring.

The requirements of novelty are fulfilled.

Inventive step

It can be seen from present p. 28 that representative compounds of the present claims have IC_{50} for AOC3 between 2-27 nM, whereas their IC_{50} for AOC1 ranges from 75 to 1000 times greater. Thus the presently claimed compounds solve the technical problem of providing AOC3 inhibitors with significant selectivity over AOC1.

The compounds of D1 are described as being VAP-1 inhibitors ([0001]). VAP-1 is a synonym of AOC3 (see present p. 1, l. 10-11). D1 does not mention whether the compounds described therein are also AOC1 inhibitors. In the present application on p. 30-31 it can be seen that representative compounds of D1 have IC_{50} for AOC1 between 6 times and 174 times greater than their IC_{50} for AOC3. From these data it can be seen that not all compounds of D1, formula (I) have significant selectivity for AOC3 over AOC1.

No documents have been found which would encourage the skilled person to improve the selectivity of the compounds of D1 for AOC3 over AOC1 by replacing the phenyl ring by a pyridyl ring.

The requirements of inventive step are fulfilled.