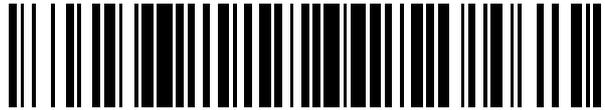


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 894**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2009 E 09774271 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2303878**

54 Título: **Aza-indoles y compuestos relacionados que tienen actividad biológica antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)**

30 Prioridad:

30.06.2008 US 133648 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2013

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive, T2-7H
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

YUAN, HAIQING y
BEARD, RICHARD L.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 427 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

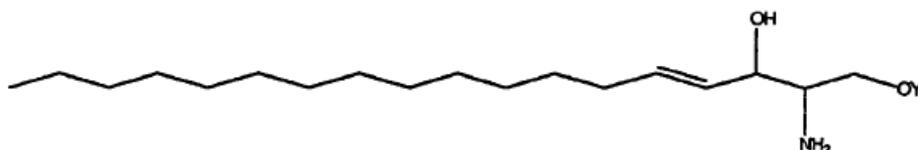
Aza-indoles y compuestos relacionados que tienen actividad biológica antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos Nº 61/133.648 presentada el 30 de junio de 2008.

Antecedentes

- 10 La esfingosina es un compuesto que tiene la estructura química mostrada en la fórmula general descrita a continuación, en la que Y^1 es hidrógeno. Es sabido que diferentes esfingolípidos, que tienen esfingosina como un constituyente, están ampliamente distribuidos en los cuerpos vivos incluso sobre la superficie de las membranas celulares de las células del sistema nervioso.



- 15 Un esfingolípido es uno de los lípidos que desempeñan importantes papeles en el cuerpo vivo. Una enfermedad llamada lipidosis es causada por la acumulación de un esfingolípido especificado en el cuerpo. Los esfingolípidos presentes sobre las membranas celulares funcionan para regular el crecimiento celular; participan en el desarrollo y diferenciación de las células; funcionan en los nervios; están implicados en la infección y malignidad de las células; etc. Muchos de los papeles fisiológicos de los esfingolípidos permanecen sin resolver. Recientemente se ha indicado la posibilidad de que la ceramida, un derivado de la esfingosina, tenga un importante papel en el mecanismo de la transducción de señales celulares y se han publicado estudios acerca de su efecto sobre la apoptosis y el ciclo celular.

- 20 La esfingosina-1-fosfato es un importante metabolito celular, derivado de la ceramida que se sintetiza *de novo* o como parte del ciclo de la esfingomielina (en las células animales). Se ha encontrado también en insectos, levaduras y plantas.

- 25 La enzima, ceramidasa, actúa sobre las ceramidas para liberar esfingosina, que es fosforilada por la esfingosina cinasa, una enzima ubicua en el citosol y en el retículo endoplásmico, para formar la esfingosina-1-fosfato. La reacción inversa puede tener lugar también por la acción de las esfingosina-fosfatasa y las enzimas actúan conjuntamente para controlar las concentraciones celulares del metabolito, cuyas concentraciones son siempre bajas. En el plasma, dicha concentración puede llegar a ser de 0,2 a 0,9 μ M y el metabolito se encuentra en asociación con las lipoproteínas, especialmente las HDL. Se debe observar también que la formación de esfingosina-1-fosfato es una etapa esencial en el catabolismo de las bases esfingoideas.

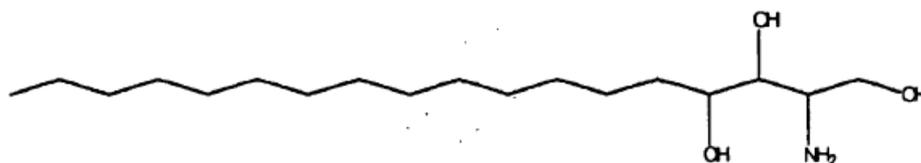
- 30 Como sus precursores, la esfingosina-1-fosfato es una potente molécula mensajera que quizá opera excepcionalmente tanto intra- como inter-celularmente, pero con funciones muy diferentes de las ceramidas y la esfingosina. El equilibrio entre estos diferentes metabolitos esfingolípidos puede ser importante para la salud. Por ejemplo, dentro de la célula, la esfingosina-1-fosfato promueve la división celular (mitosis) como opuesta a la muerte celular (apoptosis), a la que inhibe. Intracelularmente, funciona también para regular la movilización del calcio y el crecimiento celular en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares. La opinión que existe actualmente parece sugerir que el equilibrio entre la esfingosina-1-fosfato y los niveles de ceramida y/o esfingosina en las células es crítico para su viabilidad. Al igual que los lisofosfolípidos, especialmente el ácido lisofosfatídico, con el que tiene algunas similitudes estructurales, la esfingosina-1-fosfato ejerce muchos de sus efectos extra-celulares mediante la interacción con cinco receptores específicos acoplados a la proteína G sobre las superficies celulares. Estos son importantes para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, para la maduración vascular, el desarrollo cardíaco y la inmunidad y para el movimiento celular dirigido.

- 35 La esfingosina-1-fosfato se almacena a concentraciones relativamente altas en las plaquetas humanas, que carecen de las enzimas responsables de su catabolismo y se libera en el torrente sanguíneo después de la activación de estímulos fisiológicos, tales como los factores de crecimiento, citocinas y agonistas del receptor y antígenos. Puede tener también un papel crítico en la agregación plaquetaria y en la trombosis y podría agravar la enfermedad cardiovascular. Por otro lado, la concentración relativamente alta del metabolito en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) puede tener implicaciones beneficiosas para la aterogénesis. Por ejemplo, hay sugerencias recientes de que la esfingosina-1-fosfato, junto con otros lípidos tales como esfingosilfosforilcolina y lisosulfátido, son responsables de los efectos clínicos beneficiosos de las HDL mediante la estimulación de la producción de la potente molécula de

señalización antiaterogénica óxido nítrico por el endotelio vascular. En adición, lo mismo que el ácido lisofosfatídico, es un marcador para ciertos tipos de cáncer y hay indicios de que su papel en la división o proliferación celular pueda tener influencia en el desarrollo de cánceres. Estos son temas que actualmente suscitan gran interés entre los investigadores médicos y su potencial para la intervención terapéutica en el metabolismo de la esfingosina-1-fosfato está bajo investigación activa.

5

Los hongos y las plantas tienen esfingolípidos y la principal esfingosina contenida en estos organismos tiene la fórmula descrita a continuación. Es sabido que estos lípidos desempeñan importantes papeles en el crecimiento celular de hongos y plantas, pero los detalles de estos papeles siguen sin resolver.

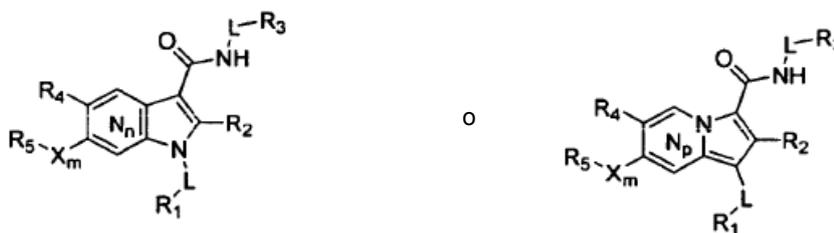


10 Recientemente se ha sabido que derivados de esfingolípidos y sus compuestos relacionados presentan una variedad de actividades biológicas a través de la inhibición o estimulación de las rutas del metabolismo. Estos compuestos incluyen inhibidores de la proteína cinasa C, inductores de apoptosis, compuestos inmuno-depresores, compuestos antifúngicos y similares. Se espera que las sustancias que tienen estas actividades biológicas sean compuestos útiles para diversas enfermedades. Los antagonistas de la esfingosina-1-fosfato están descritos en el documento WO-2007/095561.

15

Descripción de la invención

Se describen aquí compuestos que tienen la fórmula:



En las que n es 1 o 2 e indica el número de átomos de nitrógeno encadenados en el anillo condensado de 6 miembros; m es 0 o 1; p es 0, 1 o 2; R₁ es arilo, heteroarilo o alquilo;

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo o alquilo;

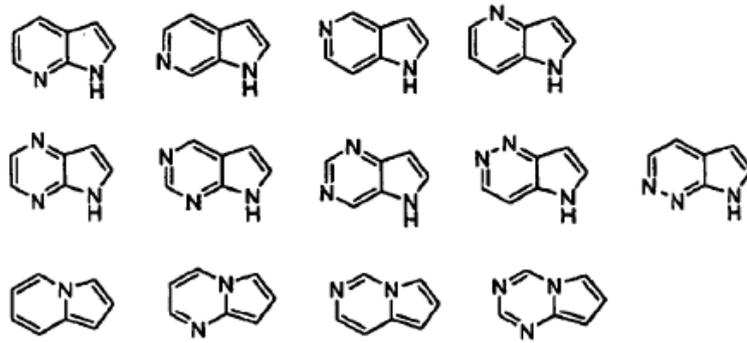
R₄ es H, OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -NH-(alquilo C₁₋₆) y óxido;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, O-(alquilo C₁₋₆), arilo, heteroarilo, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), oxazolin-2-ilo sustituido y no sustituido;

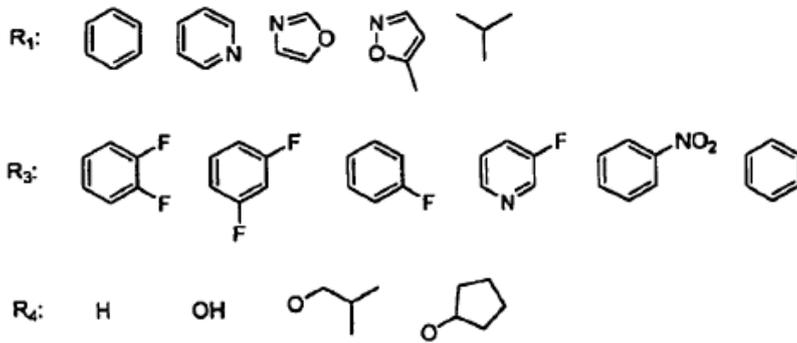
25 X se selecciona del grupo que consiste en O, NH, -C(=O)- y -N=CH-; y

L se selecciona del grupo que consiste en alquileo y carbonilo.

Dentro del alcance de la fórmula general anterior, preferiblemente el resto de anillo aza-indol condensado se selecciona de los sistemas de anillos que se indican a continuación:



Los grupos preferidos son como sigue:

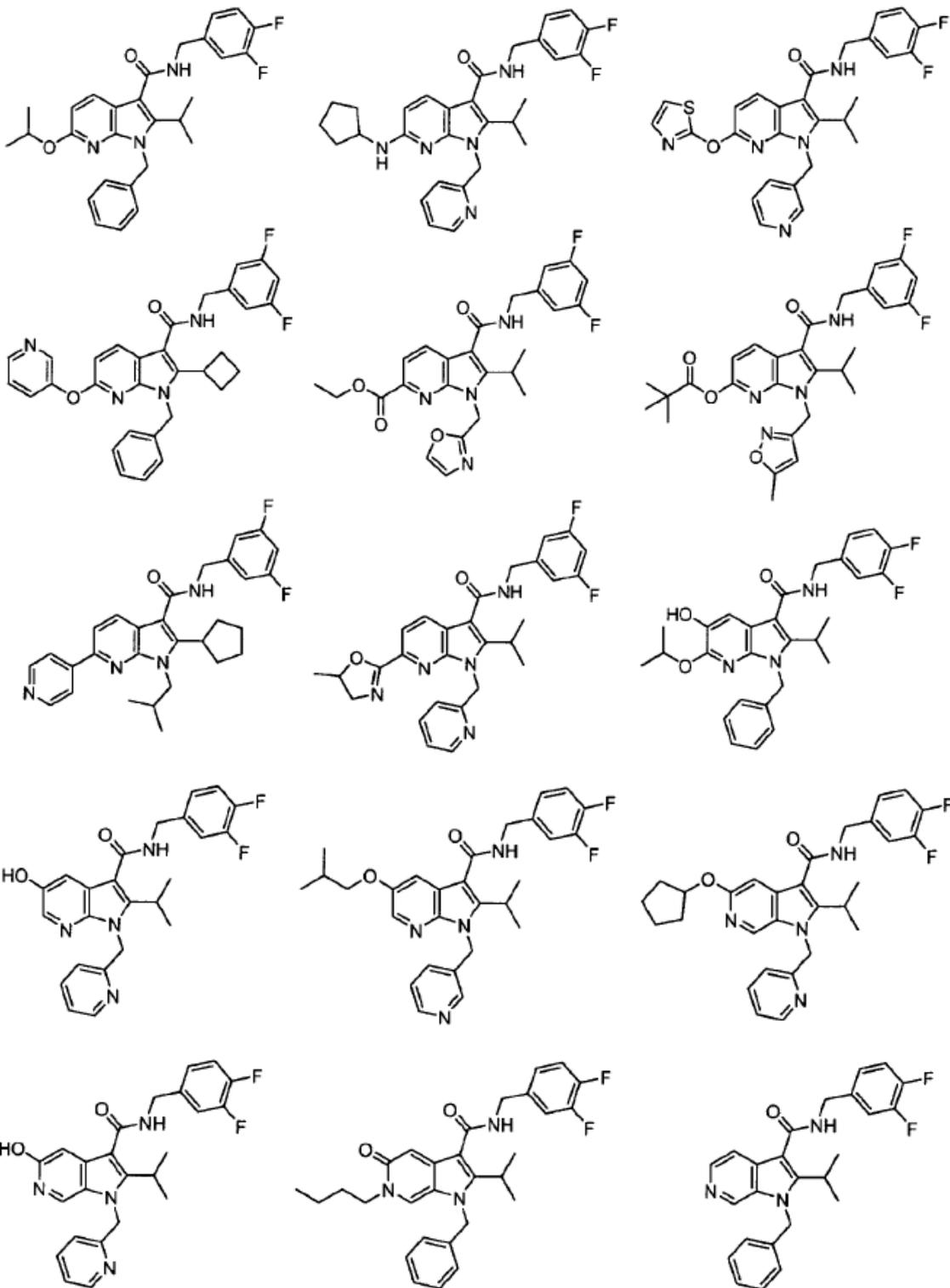


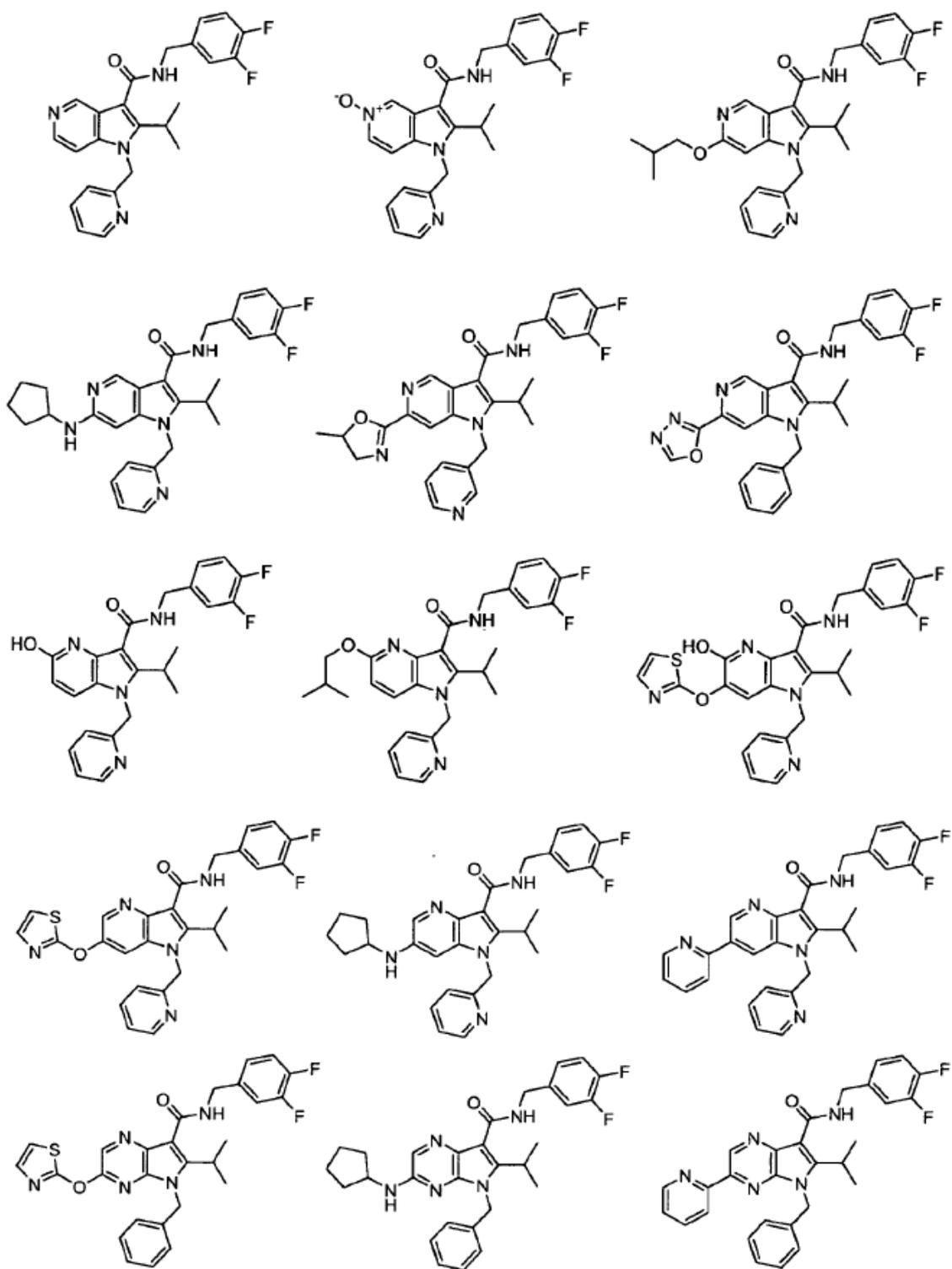
5

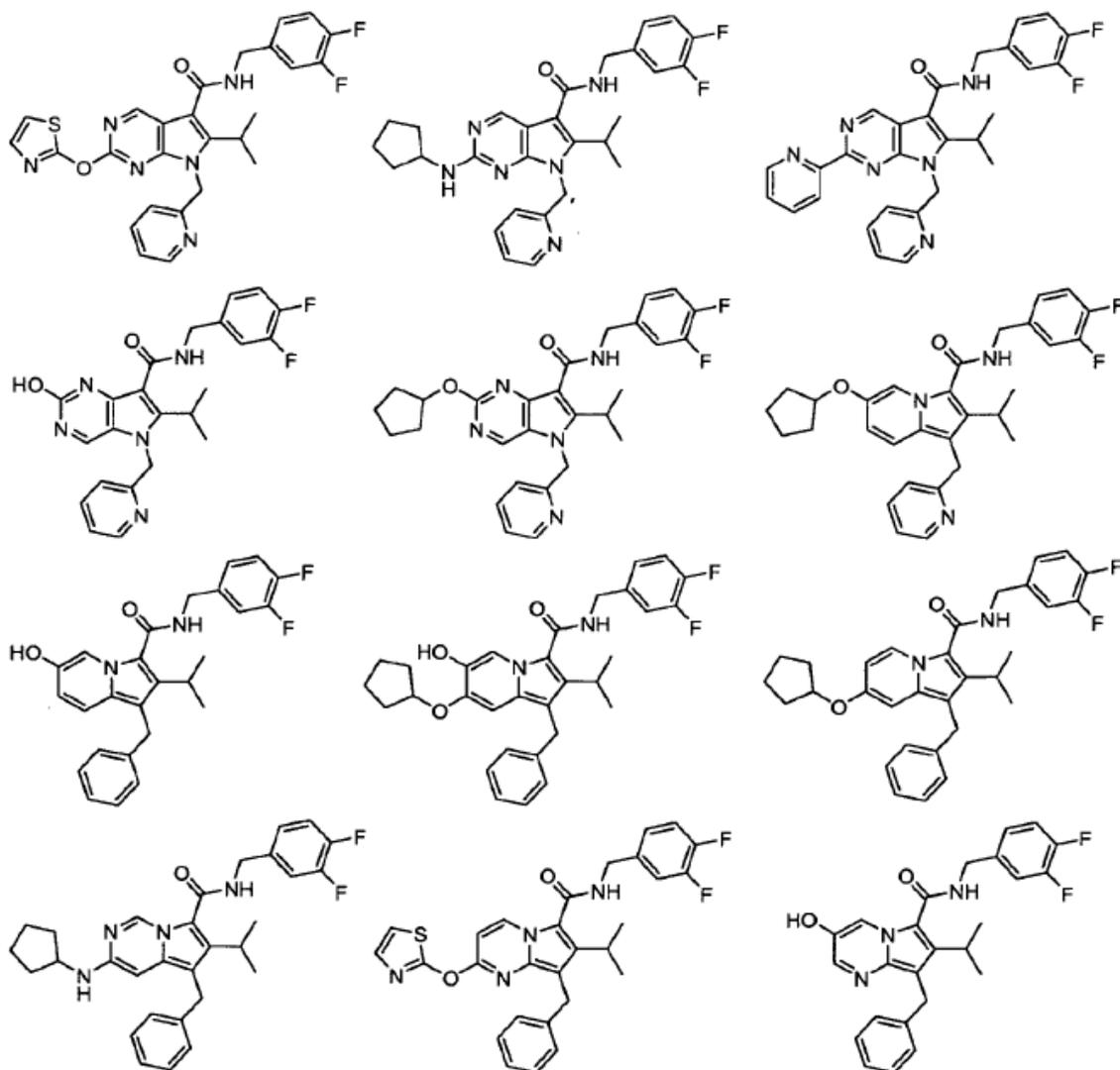
R₅: diversos grupos que se dan más abajo como ejemplos en compuestos específicos

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, p.ej. alquilo C₁-C₆, esto es isopropilo, n-butilo, etc. cicloalquilo, p.ej. ciclopentilo; tiazolilo; oxazolilo; oxadiazolilo; piridinilo, oxazolin-2-ilo, etc. X se selecciona del grupo que consiste en O, C(O), NH, etc. o X no está presente.

10 Los compuestos específicos que ilustran diversas combinaciones de R₄ y R₅-X_m incluyen:







Estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como glaucoma, ojo seco, angiogénesis, afecciones y enfermedades cardiovasculares, heridas y dolor. El compuesto se incorpora a una forma farmacéutica o un medicamento y se administra al mamífero, tal como una persona, que lo necesite. Diferentes tipos de formas farmacéuticas y medicamentos adecuados son bien conocidos en la técnica y se pueden adaptar fácilmente para la administración de los compuestos descritos aquí.

5

Otra realización es el uso de un compuesto descrito aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, siendo seleccionada dicha enfermedad o afección entre: glaucoma, ojo seco, angiogénesis, afecciones y enfermedades cardiovasculares, heridas y dolor.

10 Para los fines de esta descripción, "tratar," o "tratamiento" se refiere al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo o fármaco, en el diagnóstico, curación, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad u otra afección indeseable.

15 Estable significa que un compuesto es suficientemente estable para ser conservado en un frasco a temperatura ambiente en una atmósfera normal durante al menos 12 horas o que es suficientemente estable para ser útil para cualquier propósito descrito aquí.

A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto se debe interpretar ampliamente para incluir las sales, tautómeros, formas sólidas alternativas, complejos no covalentes, farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos, de una entidad química de la estructura o nombre químico indicados.

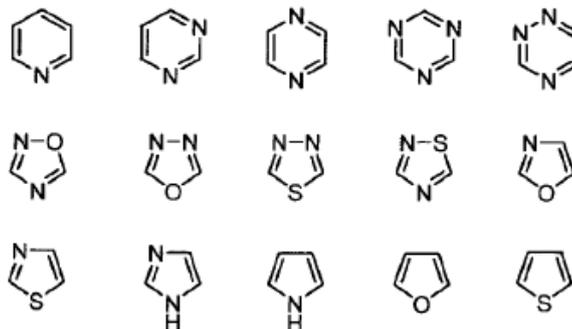
20 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que sea adecuada para administración a un animal o a un ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que se

- 5 puede formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o una sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un ácido o base conjugados, asociadas con uno o más contraiones correspondientes. Las sales se pueden formar de o pueden incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados (p.ej. ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos desprotonados (p.ej. aminas) o ambos (p.ej. zwitteriones).
- Los tautómeros son isómeros que se ponen en rápido equilibrio uno con otro. Por ejemplo, los tautómeros se pueden relacionar por la transferencia de un protón, átomo de hidrógeno o ión hidruro.
- A menos que se detalle explícitamente la estereoquímica, una estructura pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en una posible mezcla.
- 10 Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de practicar los procedimientos descritos aquí. Por ejemplo, pueden ser formas sólidas alternativas los polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, cristalinas y similares.
- 15 Los complejos no covalentes son complejos que se pueden formar entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implican ninguna interacción de enlace covalente entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Ellos pueden tener o no una relación específica entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Los ejemplos pueden incluir solvatos, hidratos, complejos por transferencia de carga y similares.
- Alquilo C₁₋₆ es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, isómeros de propilo, isómeros de butilo, isómeros de pentilo, e isómeros de hexilo, etc.
- 20 Arilo es un anillo aromático o sistema de anillos tal como fenilo, naftilo, bifenilo y similares. Heteroarilo es un anillo aromático o sistema de anillos que contiene uno o más heteroátomos O, N o S. Tanto el arilo como el heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y, a menos que se indique otra cosa, "arilo" y "heteroarilo" se deben considerar que significan "arilo sustituido o no sustituido" y "heteroarilo sustituido o no sustituido." Similarmente, a menos que se indique otra cosa, cualquier anillo arilo o heteroarilo específico tal como "fenilo," "piridinilo," "tienilo," "furilo," etc., se debe considerar que significa "fenilo sustituido o no sustituido," "piridinilo sustituido o no sustituido," "tienilo sustituido o no sustituido," "furilo sustituido o no sustituido," etc.
- 25 Los ejemplos de sustituyentes pueden incluir los siguientes, sujetos a las restricciones definidas aquí para ese particular resto o sustituyente:
- A:
- a. alquilo, tal como:
- 30
- alquilo lineal, p.ej. metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.,
 - alquilo ramificado, p.ej. iso-propilo, t-butilo y otros isómeros de butilo ramificados, isómeros de pentilo ramificados, etc.,
 - cicloalquilo, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.,
 - combinaciones de alquilo lineal, ramificado y/o cicloalquilo;
- 35
- b. alquenilo, que tiene 1 o más dobles enlaces, incluyendo alquenilo lineal, ramificado o cicloalquenilo;
- c. alquinilo, que tiene 1 o más triples enlaces, incluyendo alquinilo lineal, ramificado o cicloalquinilo;
- d. combinaciones de alquilo, alquenilo y/o alquinilo;
- B. alquil-CN, tal como -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN; -(CH₂)₃-CN y similares;
- C. Hidroxi, -OH
- 40
- D. hidroxialquilo, esto es, alquilo-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo y similares;
- E. sustituyentes éter, incluyendo -O-alquilo, alquil-O-alquilo y similares;
- F. sustituyentes tioéter, incluyendo -S-alquilo, alquil-S-alquilo y similares;
- G. sustituyentes amina, incluyendo -NH₂, -NH-alquilo, -N-alquil¹alquil² (esto es alquil¹ y alquil² son iguales o diferentes y ambos están unidos a N), alquil-NH₂, alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquil¹alquil² y similares;

- H. aminoalquilo, que significa alquil-amina, tal como aminometilo (-CH₂-amina), aminoetilo y similares;
- I. sustituyentes éster, incluyendo -CO₂-alquilo, -CO₂-fenilo, etc.;
- J. se contemplan otros sustituyentes carbonilo, incluyendo aldehidos; cetonas, sustituyentes tales como acilo, incluyendo, acetilo, propionilo y benzoilo;
- 5 K. fluorocarburos o hidrofluorocarburos tales como -CF₃, -CH₂CF₃, etc.; y
- L. otros sustituyentes que contienen nitrógeno tales como -CN y -NO₂,
- M. otros sustituyentes que contienen azufre tales como sulfuro, sulfonilo o sulfóxido;
- N. arilo;
- O. también son posibles combinaciones de los anteriores, sometidas a las constricciones definidas;
- 10 P. Alternativamente, un sustituyente puede ser -F, -Cl, -Br o -I.

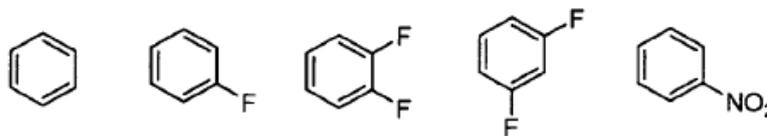
Cuando R₁, R₃, R₄ o R₅ es heteroarilo, la fórmula del mismo, incluyendo tanto el anillo como cualquier sustituyente, puede ser C₁₋₆H₀₋₁₁N₀₋₃O₀₋₂S₀₋₂F₀₋₁Cl₀₋₁Br₀₋₁. Por lo tanto, si R₁, R₃, R₄ o R₅ es heteroarilo, éste consta de 1 a 6 átomos de carbono, de 0 a 11 átomos de hidrógeno, de 0 a 3 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 2 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro y de 0 a 1 átomos de bromo.

- 15 Las estructuras que siguen son ejemplos de restos de heteroarilo útiles para R₁, R₃, R₄ o R₅.



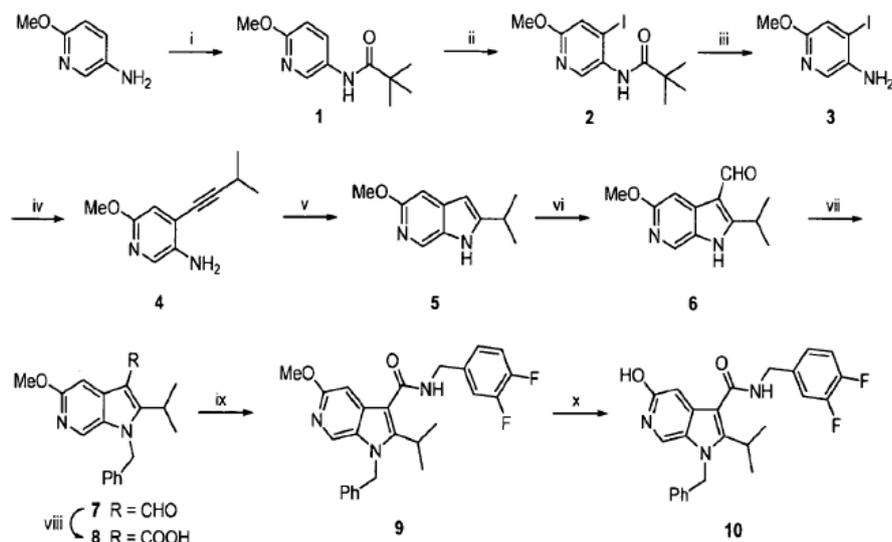
Las estructuras que siguen son ejemplos de restos de arilo útiles para R₁, R₃, R₄ o R₅

20



Experimental

Esquema 1°



^a Reactivos y condiciones: (i) Piv-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; (ii) *t*-BuLi, THF, -78 °C, después I₂; (iii) H₂SO₄ al 10 %, reflujo; (iv) 3-metil-1-butino, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N; (v) KO^tBu, NMP, 140 °C; (vi) POCl₃, DMF, 90 °C, 2 h; (vii) BnBr, K₂CO₃, DMF; (viii) NaClO₂, NaH₂PO₄, isobuteno, *t*-BuOH, H₂O; (ix) 3,4-difluorobencilamina, EDC, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂; (x) HBr al 48 %, HOAc, 120 °C, 5 h.

Ejemplo 1

N-(6-Metoxipiridin-3-il)pivalamida (Compuesto 1). A una solución de 6-metoxi-piridin-3-amina (Aldrich, 10,0 g, 77 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) a 0 °C, se añadió Et₃N (13,9 ml, 100,1 mmol) y una solución de cloruro de pivaloilo (10,5 ml, 84,7 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 10 h. Después de enfriar con hielo, se diluyó la reacción con CH₂Cl₂, se lavó con NaOH 1 M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→30 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja.

¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 3,92 (s, 3 H), 6,73 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,91 (dd, J=8,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 2

N-(4-Yodo-6-metoxipiridin-3-il)pivalamida (Compuesto 2). A una solución de N-(6-metoxipiridin-3-il)pivalamida (Compuesto 1, 7,4 g, 35,6 mmol) en THF anhidro (200 ml) a -78 °C bajo argón, se añadió *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 52 ml, 89,0 mmol) lentamente. Después de agitación a -78 °C durante 1 h, se añadió a la reacción con una cánula una solución de I₂ (22,6 g, 89,0 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C durante 20 min y se agitó la reacción durante 15 min a -78 °C. Se separó entonces el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 30 min, se enfrió cuidadosamente con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→30 %) para dar el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 3,92 (s, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

Ejemplo 3

4-Yodo-6-metoxipiridin-3-amina (Compuesto 3). Una solución de N-(4-yodo-6-metoxipiridin-3-il)pivalamida (Compuesto 2, 2,33 g, 7,0 mmol) en H₂SO₄ al 10 % (70 ml) se calentó a reflujo a 120 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se enfrió cuidadosamente con NaOH sólido (10 g), se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→30 %) para dar el compuesto del título como un sólido casi blanco.

¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 3,72 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H).

Ejemplo 4

6-Metoxi-4-(3-metilbut-1-inil)piridin-3-amina (Compuesto 4). A una solución de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-amina (Compuesto 3, 845 mg, 3,4 mmol) en Et₃N (12 ml) en un tubo a presión re-sellable, se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24 mg, 0,034 mmol), CuI (7,0 mg, 0,034 mmol) y 3-metil-1-butino (0,66 ml, 6,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante 20 h y se separó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→30 %) para dar el compuesto del título como un sólido beige.

¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,30 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 2,76-2,93 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,64 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H).

5 Ejemplo 5

2-Isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (Compuesto 5). A una solución de 6-metoxi-4-(3-metilbut-1-inil)piridin-3-amina (**Compuesto 4**, 588 mg, 3,1 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml), se añadió KOtBu (0,87 g, 7,8 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 0,5 h y se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió con H₂O, se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→50 %) para dar el compuesto del título como un jarabe marrón claro.

¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,36 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 2,97-3,16 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 6,15 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

Ejemplo 6

2-Isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (Compuesto 6). Se añadió POCl₃ (1,1 ml, 12,5 mmol) a DMF anhidra (10 ml) a 0 °C lentamente y se agitó durante 0,5 h. Se añadió esto a una solución de 2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (**Compuesto 5**, 468 mg, 2,5 mmol) en DMF anhidra (15 ml) a temperatura ambiente. Se calentó entonces la mezcla a 90 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió cuidadosamente con Na₂CO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc (×4). Se lavó la capa orgánica reunida con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→100 %) para dar el compuesto del título como un sólido beige.

¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,48 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 3,72-3,88 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 7,52 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

Ejemplo 7

1-Bencil-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (Compuesto 7). Una mezcla de 2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (**Compuesto 6**, 110 mg, 0,50 mmol), bromuro de bencilo (0,18 ml, 1,50 mmol) y K₂CO₃ (208 mg, 1,50 mmol) en DMF (2,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se separó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc 50 %-hexano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H NMR (500 MHz, *metanol-d₄*) δ ppm 1,45 (d, J=7,3 Hz, 6 H), 3,53-3,70 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,62 (s, 2 H), 7,06 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,21-7,39 (m, 3 H), 7,55 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Ejemplo 8

Ácido 1-bencil-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxílico (Compuesto 8). A una solución de 1-bencil-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (**Compuesto 7**, 20 mg, 0,065 mmol) en *t*-BuOH (1,5 ml) y 2-metil-2-buteno (1 ml), se añadió una solución de NaH₂PO₄ (94 mg, 0,78 mmol) y NaClO₂ (80 %, 73 mg, 0,65 mmol) en H₂O (1,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se añadieron 2-metil-2-buteno adicional y una solución de NaH₂PO₄ y NaClO₂ en H₂O en la anterior proporción cada 6-16 h hasta que el progreso de la reacción fue satisfactorio. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (×3) y la capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) en gel de sílice (EtOAc 50 %-hexano) para dar el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, *metanol-d₄*) δ ppm 1,39 (d, J=7,3 Hz, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,92-4,03 (m, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 7,00 (dd, J=8,1, 1,3 Hz, 2 H), 7,20-7,37 (m, 3 H), 7,43 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 9

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Compuesto 9). A una solución de ácido 1-bencil-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxílico (**Compuesto 8**, 6,0 mg, 0,019 mmol) y 3,4-difluorobencilamina (7,0 l, 0,057 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se añadieron EDC (5,5 mg, 0,029 mmol), DMAP (3,5 mg, 0,029 mmol) y Et₃N (25 l). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se purificó directamente por cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) en gel de sílice (EtOAc 50 %-hexano) para dar el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, *metanol-d*₄) δ ppm 1,35 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 3,38-3,59 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,98 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 2 H), 7,17-7,41 (m, 6 H), 8,14 (s, 1 H).

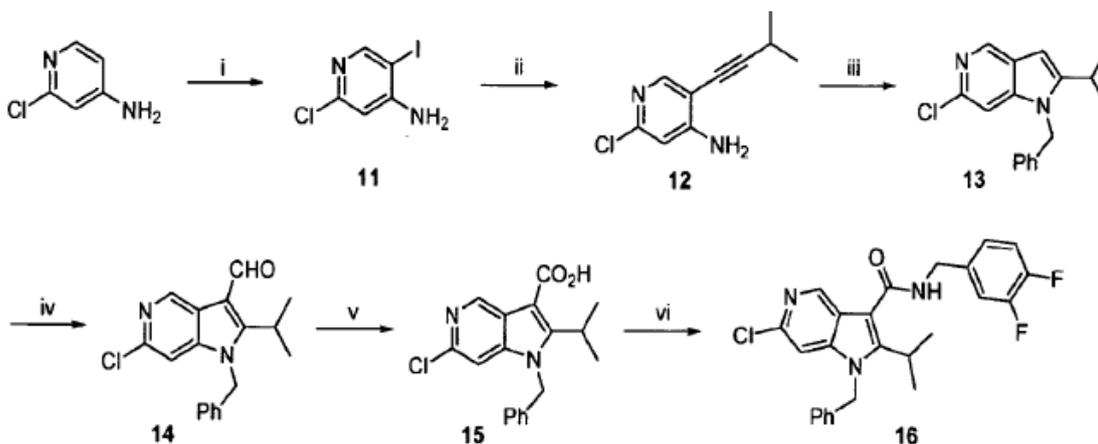
Ejemplo 10

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-5-hidroxi-2-isopropil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Compuesto 10).

5 Una solución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-carboxamida (**Compuesto 9**, 7,0 mg, 0,016 mmol) en HBr (48 %, 0,5 ml) y HOAc (1,0 ml), se calentó a 120 °C durante 5 h. Se separó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) en gel de sílice (MeOH 10 % -CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título.

10 ¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,41 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 3,70-3,86 (m, 1 H), 4,58 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,96 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 7,06-7,35 (m, 6 H), 7,41 (s, 1 H).

Esquema 2^o



15 ^a Reactivos y condiciones: (i) ICl, KOAc, HOAc; (ii) 3-metil-1-butino, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N; (iii) KO^tBu, NMP, 160 °C; después BnBr, THF, DMF, temperatura ambiente; (iv) POCl₃, DMF; (v) NaClO₂, NaH₂PO₃, isobuteno, *t*-BuOH, H₂O; (vi) 3,4-difluorobencilamina, EDC, DMAP, DMF.

Ejemplo 11

2-Cloro-5-yodopiridin-4-amina (Compuesto 11). Se preparó este compuesto según el procedimiento de la siguiente cita bibliográfica: Hu et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006 16, 4567-4570.

Ejemplo 12

20 **2-Cloro-5-(3-metilbut-1-inil)piridin-4-amina (Compuesto 12).** A una solución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (**Compuesto 11**, 2,55 g, 10,0 mmol) en Et₃N (35 ml), se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70 mg, 0,10 mmol), CuI (19 mg, 0,10 mmol) y 3-metil-1-butino (1,2 ml, 12 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 h y se enfrió con H₂O, se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→30 %) para dar el compuesto del título como un sólido casi blanco.

25 ¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,29 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 2,71-3,02 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H).

Ejemplo 13

30 **1-Bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Compuesto 13).** A una solución de 2-cloro-5-(3-metilbut-1-inil)piridin-4-amina (**Compuesto 12**, 0,82 g, 4,2 mmol) en NMP (10 ml), se añadió KO^tBu (2,40 g, 21 mmol). Se agitó la mezcla a 160 °C durante 6 h y se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con THF (10 ml) y DMF (15 ml). Se añadió bromuro de bencilo (0,50 ml, 4,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se enfrió con H₂O, se extrajo con EtOAc (×2). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0→50 %) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

35 ¹H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,28 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 2,89-3,06 (m, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 6,86-6,94 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 7,21-7,37 (m, 3 H), 8,58 (s, 1 H).

Ejemplo 14

1-Bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carbaldehído (Compuesto 14). Se añadió POCl_3 (0,31 ml, 3,42 mmol) a DMF anhidra (5 ml) a 0 °C lentamente y se agitó durante 20 min. Se añadió a esta solución una solución de 1-bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**Compuesto 13**, 195 mg, 0,68 mmol) en DMF anhidra (7 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a 60 °C durante 2 h y a 80 °C durante 0,5 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se enfrió cuidadosamente con Na_2CO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0 \rightarrow 30 %) para dar el compuesto del título.

10 1H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,46 (d, J=7,3 Hz, 6 H), 3,35-3,57 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 6,95 (dd, J=7,5, 2,2 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,29-7,41 (m, 3 H), 9,33 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H).

Ejemplo 15

Ácido 1-bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carboxílico (Compuesto 15). A una solución de 1-bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carbaldehído (**Compuesto 14**, 146 mg, 0,47 mmol) en *t*-BuOH (15 ml) y 2-metil-2-buteno (10 ml), se añadió una solución de NaH_2PO_4 (1,41 g, 11,8 mmol) y NaClO_2 (80 %, 1,05 g, 9,3 mmol) en H_2O (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se extrajo con EtOAc ($\times 2$). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0 \rightarrow 100 %, después MeOH- CH_2Cl_2 , 0 \rightarrow 30 %) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20 1H NMR (300 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,27 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 3,65-3,91 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 6,85-7,03 (m, 2 H), 7,19-7,43 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 12,68 (s, 1 H).

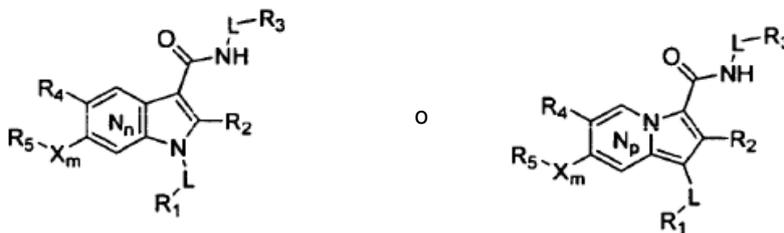
Ejemplo 16

1-Bencil-6-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carboxamida (Compuesto 16). A una solución de ácido 1-bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carboxílico (**Compuesto 15**, 138 mg, 0,42 mmol) y 3,4-difluorobencilamina (0,15 ml, 1,26 mmol) en DMF (4,0 ml), se añadieron EDC (121 mg, 0,63 mmol) y DMAP (77 mg, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 0 \rightarrow 100 %) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

30 1H NMR (300 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 1,36 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 3,42-3,54 (m, 1 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,86 (dd, J=7,2, 2,2 Hz, 2 H), 6,97-6,99 (m, 1 H), 7,01 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 7,09-7,17 (m, 2 H), 7,21-7,32 (m, 4 H), 8,57 (s, 1 H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en las que n es 1 o 2 e indica el número de átomos de nitrógeno encadenados en el anillo condensado de 6 miembros; m es 0 o 1; p es 0, 1 o 2; R₁ es arilo, heteroarilo o alquilo;

5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo o alquilo;

R₄ es H, OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -NH-(alquilo C₁₋₆) y óxido;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, O-(alquilo C₁₋₆), arilo, heteroarilo, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), oxazolin-2-ilo sustituido y no sustituido;

10 X se selecciona del grupo que consiste en O, NH, -C(=O)- y -N=CH-; y

L se selecciona del grupo que consiste en alquileo y carbonilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo y 3-metil-isoxazol-5-ilo e isopropilo.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluoropiridin-5-ilo, 3-nitrofenilo y fenilo.

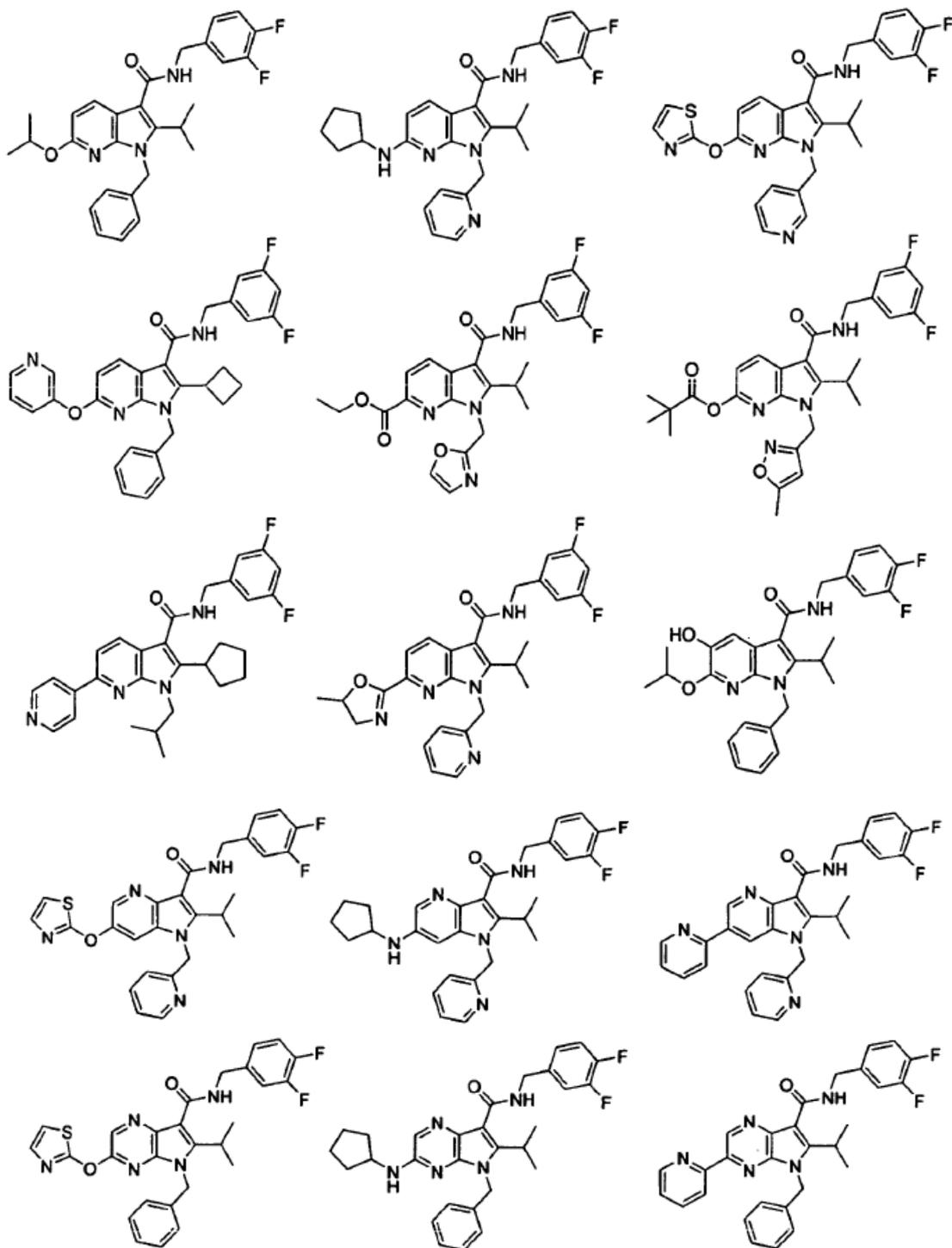
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, isobutoxilo y ciclopentiloxilo.

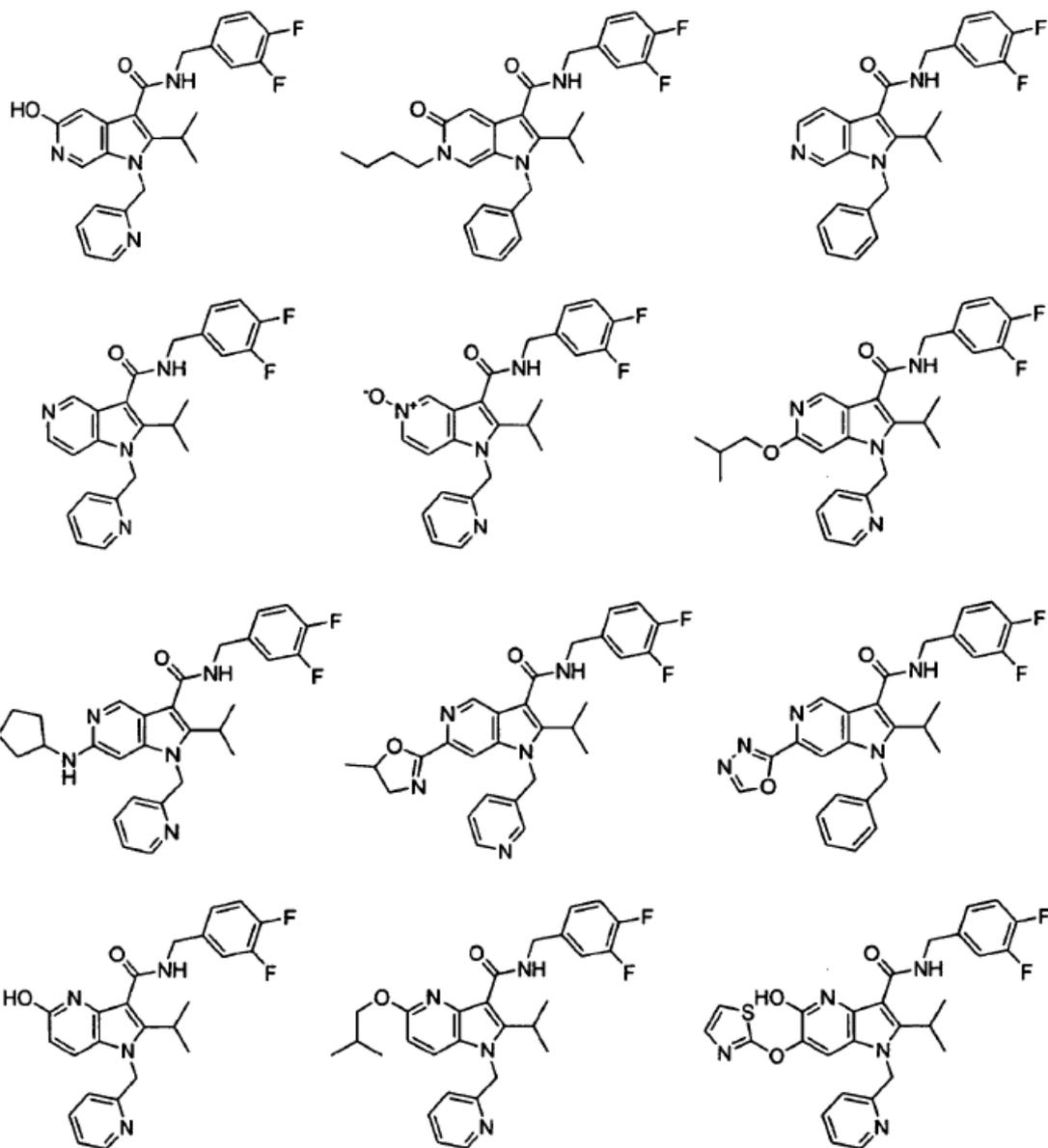
20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, alcoxilo C₁₋₆, alquilacilo y oxazolin-2-ilo sustituido o no sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X se selecciona del grupo que consiste en O, C(O) y NH.

25 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, alcoxilo C₁₋₆, alquilacilo y oxazolin-2-ilo sustituido o no sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula:





9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridina,

2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carbaldehído,

5 1-bencil-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carbaldehído,

ácido 1-bencil-2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carboxílico,

1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)- 2-isopropil-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carboxamida,

1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-5-hidroxi-2-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carboxamida,

ácido 1-bencil-6-cloro-2-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carboxílico, y

10 1-bencil-6-cloro-N-(3,4-difluorobencil)- 2-isopropil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-carboxamida.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, siendo seleccionada dicha enfermedad o afección entre: glaucoma, ojo seco, afecciones y enfermedades cardiovasculares, heridas y dolor.

5 11. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, siendo seleccionada dicha enfermedad o afección entre: glaucoma, ojo seco, afecciones y enfermedades cardiovasculares, heridas y dolor.