

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 780**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010 E 10768356 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2491028**

54 Título: **Compuestos de imidazol y pirazolopiridina como antagonistas del receptor CCR1**

30 Prioridad:

**21.10.2009 US 253590 P**

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

**26.02.2014**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**COOK, BRIAN NICHOLAS;  
KUZMICH, DANIEL;  
MAO, CAN y  
RAZAVI, HOSSEIN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 444 780 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

Compuestos de imidazol y pirazolopiridina como antagonistas del receptor CCR1

## 5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere a imidazoles y pirazolopiridinas que contienen aril- ó heteroaril-carbocicilamida, así como aril- ó heteroaril-heterocicilamida, las cuales son de utilidad como antagonistas de la actividad CCR1, y que así, de este modo, son de utilidad para tratar una variedad de enfermedades y trastornos que se mediatizan o se sostienen mediante la actividad del CCR1, incluyendo a las enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple. La invención, se refiere, también, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos que utilizan estos compuestos, en el tratamiento de varias enfermedades y desórdenes o trastornos, a procedimientos para preparar estos compuestos, y a intermediarios de utilidad en estos procedimientos.

## 15 ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION

El receptor de citocina quimiotáctica del tipo 1 (CCR1), pertenece a una amplia familia (>20) de receptores de citocina quimiotáctica (quimiocina), los cuales interactúan con quimiocinas específicas (>50), para mediatizar en el tránsito de leucocitos, la exocitosis granular, la transcripción genética, los efectos mitogénicos y la apoptosis. Las quimiocinas, se conocen mejor por su capacidad para mediatizar en el tránsito de leucocitos inflamatorios. La unión de por lo menos tres quimiocinas (MIP-1 alfa/CCL3, MCP3/CCL7 y RANTES/CCL5) al CCR1, es responsable para el tránsito de monocitos, macrófagos y células TH1, a los tejidos inflamados de los pacientes con artritis reumatoidea (RA) y esclerosis múltiple (MS) (Trebst et al. (2001) American J of Pathology 159 página 1701). La proteína inflamatoria de macrófagos del tipo 1 alfa (MIP-1 alfa), la proteína quimioattractante del tipo 3 (MCP-3) y regulada en la activación, la célula T expresada y secretada (RANTES), se encuentran todas ellas en el CNS (sistema nervioso central) de los pacientes con MS (esclerosis múltiple), mientras que, las MIP-1 alfa y RANTES, se encuentran en el CNS, en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), de la MS (Revisión: Gerard y Rollins (2001) Nature Immunology). Los macrófagos y las células Th1, en los pacientes afectados de RA (artritis reumatoidea) con la sinovia inflamada, son productores mayores de MIP-1 alfa y RANTES, las cuales recolectan continuamente leucocitos hacia los tejidos sinoviales de pacientes con RA, para propagar la inflamación crónica (Volin et al. (1998) Clin. Immunol. Immunopathology; Koch et al. (1994) J. Clin. Investigation; Conlon et al. (1995) Eur. J. Immunology). Según una hipótesis, antagonizando las interacciones entre el CCR1 y sus ligandos de quimiocina, bloquea la quimiotaxis de monolitos, macrófagos y células TH1, a los tejidos inflamatorios y, así, de este modo, mejora la inflamación crónica asociada con las enfermedades inmunes tales como la RA y la MS.

La evidencia para el rol interpretativo del CCR1, es el desarrollo y la progresión de la inflamación crónica asociada con la encefalitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de esclerosis múltiple, se base en ambas, la supresión genética y los antagonistas de moléculas pequeñas del CCR1. Los ratones deficientes en CCR1, mostraron exhibir una susceptibilidad reducida (55% vs. 100%) y una gravedad reducida (1,2 vs. 2,5) de la EAE (Rottman et al. (2000) Eur. J. Immunology). Adicionalmente, además, la administración de antagonista de moléculas pequeñas, con una moderada afinidad ( $K_i = 120$  nM) para el CCR1 de la rata, mostró eliminar la aparición y reducir la gravedad de la EAE, cuando éste se administraba intravenosamente (Liang et al. (2000) J. Biol. Chemistry). El tratamiento de ratones con anticuerpos específicos para el ligando de CCR1, MIP-1 alfa, ha mostrado ser efectivo en la prevención del desarrollo de la AEA aguda y recurrente, mediante la reducción del número de células T y macrófagos recolectados hacia el CNS (Karpus et al. (1995) J. Immunology; Karpus y Kennedy (1997) J. Leukocyte Biology). Así, de este modo, pro lo menos un ligando del CCR1, ha demostrado recolectar leucocitos hacia el CNS, y propagar la inflamación crónica en la EAE, proporcionando una validación in vivo, para el rol interpretativo del CCR1 en la EAE y MS.

La validación in vivo del CCR1, en el desarrollo y la propagación de la inflamación crónica asociada con la AR, es también significativa. Así, por ejemplo, la administración de antagonistas del CCR1 en el modelo inducido por colágeno (CIA9, en ratones DBA/1, ha mostrado ser efectivo en la reducción de la inflamación sinovial y la destrucción de la articulaciones (Plater-Zyberk et al. (1997) Immunology Letters). Otras publicaciones, han descrito potentes antagonistas del CCR1 murino que reduce la gravedad (58%) en la artritis inducida por colágeno (CIA) acelerada mediante LPS, cuando se administra oralmente (Biorganic and Medicinal Chemistry Letters 15, 2005, 5160-5164). Los resultados publicados procedentes de un ensayo clínico en fase Ib, con un antagonista de oral del CCR1, han demostrado una tendencia hacia la mejora clínica con ausencia de efectos secundarios adversos (Haringman et al. (2003) Ann. Rheum. Dis.). Una tercera parte de los pacientes, alcanzaron una mejora en un porcentaje del 20%, en los signos y síntomas de la artritis reumatoidea (ACR20), en el día 18, y las células positivas de CCR1 se redujeron en un porcentaje del 70%, en la sinovia de los pacientes tratados, con una significativa reducción en los tipos de células específicos, incluyendo un porcentaje de reducción del 50%, en las células CD4<sup>+</sup>T, un porcentaje de reducción del 50%, en las células CD8<sup>+</sup>T, y un porcentaje de reducción del 34%, en los macrófagos.

65

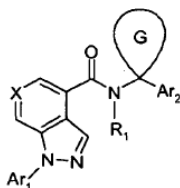
Estudios tales como los que se han citado anteriormente, arriba, apoyan el rol interpretativo para el CCR1, en las MS y RA, y proporcionan una terapéutica racional, para el desarrollo de los antagonistas del CCR1.

BREVE RESUMEN LA INVENCION

5 La presente invención, proporciona nuevos compuestos que bloquean la interacción del CCR1 y sus ligandos, y que así, de este modo, éstos son de utilidad para tratar una variedad de enfermedades y trastornos o desórdenes que se mediatizan o se sostienen mediante la actividad del CCR1, incluyendo a las enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple. La presente invención, se refiere, también, a composiciones farmacéutica que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para preparar estos compuestos, y a intermediarios de utilidad en estos procedimientos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 En su más amplio aspecto, la presente invención, proporciona un compuesto de la fórmula (I)



en donde,

(I)

- 25 **X**, es nitrógeno ó, **C-R<sub>2</sub>**;  
**Ar<sub>1</sub>**, es carbociclo, heteroarilo ó heterociclilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>a</sub>**;  
**Ar<sub>2</sub>**, es carbociclo, heteroarilo ó heterociclilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>b</sub>**;
- 30 **G cíclico**, es carbociclo, ó eterociclilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a dos **R<sub>g</sub>**;
- R<sub>1</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> ó alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
**R<sub>2</sub>**, es hidrógeno ó **R<sub>a</sub>**;
- 35 **R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, acilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, **R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NH-**, **R<sub>3</sub>-NH-S(O)<sub>m</sub>-**, arilo ó carboxilo;  
**R<sub>b</sub>** es hidroxilo, carboxilo, halógeno, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN**, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>**, nitro, **-SO<sub>3</sub>H**, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-**C(O)-**, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>**, **R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-**, **R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-**, **R<sub>3</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-**, **-NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>**, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>**, heterociclilo, arilo ó heteroarilo, cada **R<sub>b</sub>**, allí en donde sea posible, se encuentra opcionalmente halogenada o sustituida con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-**S(O)<sub>m</sub>-**, arilo ó carboxilo;
- 40 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>- cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>** ó **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>**;
- 45 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>- alquilo C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> ó acilo C<sub>1-6</sub>;
- 50 **R<sub>g</sub>**, es alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde, el alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente parcialmente o completamente halogenado, alquenilo C<sub>2-6</sub>, carbociclo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbocicliil-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbocicliil-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>**, u oxo;
- 55 **R<sub>3</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, mono -ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-**(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(Re)-**, arilo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, **-C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>**, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> ó acilamino C<sub>1-6</sub>;
- 60 cada **n**, y son, de una forma independiente, 0-3;  
cada **m** es, de una forma independiente, 0-2;
- o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma que se proporciona inmediatamente, arriba, y en donde,

**G** *cíclica*, es carbociclo opcionalmente sustituido por una o dos **R<sub>g</sub>**.

- 5 En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma que se proporciona inmediatamente, arriba, y en donde,  
**X**, es nitrógeno;

**A<sub>r1</sub>**, es carbociclo, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>a</sub>**;

- 10 **A<sub>r2</sub>**, es carbociclo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>b</sub>**;

**R<sub>1</sub>**, es hidrógeno;

**R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, metilsulfonilo, halógeno, ó ciano;

**R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, -SO<sub>3</sub>H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>,

- 15 **R<sub>c</sub>**, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, **R<sub>3</sub>**-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, heterociclilo, arilo ó heteroarilo, cada **R<sub>b</sub>**, allí en donde sea posible, encontrándose opcionalmente halogenada ó sustituida con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>m</sub>-, arilo ó carboxilo;

- 20 **R<sub>3</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, arilo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> ó acilamino C<sub>1-6</sub>.

- 25 En una forma adicional de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma que se proporciona inmediatamente, arriba, y en donde,

**A<sub>r1</sub>**, es fenilo, opcionalmente sustituido por una o dos **R<sub>a</sub>**;

**A<sub>r2</sub>**, es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo ó piridilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con una a dos **R<sub>b</sub>**;

**G** *cíclica*, es ciclopropilo ó ciclobutilo;

- 30 **R<sub>a</sub>**, es halógeno;

**R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CN, -S<sub>3</sub>OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, **R<sub>3</sub>**-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, ó morfolinilo;

- 35 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, cianoalquilo C<sub>1-3</sub>, alcocarbonil C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcocarbonil C<sub>1-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;

cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C<sub>1-6</sub>, u oxo.

- 40 En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma que se proporciona inmediatamente, arriba, y en donde,

**G** *cíclica*, es ciclopropilo;

**R<sub>a</sub>**, es -F ó -Cl;

**R<sub>b</sub>**, es -CH<sub>3</sub>, carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>Me, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>m</sub>-, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, **R<sub>3</sub>**-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ó morfolinilo;

- 45 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, metoxycarbonil-alquilo C<sub>1-2</sub>-, metoxycarbonil-cicloalquilo C<sub>3</sub>-, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;

cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó -CH<sub>3</sub>;

**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-4</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente, sustituido, con uno a dos -OCH<sub>3</sub> u oxo.

- 50 En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma que se proporciona en la forma genérica de presentación más amplia, y en donde,

**X**, es C-R<sub>2</sub>;

**A<sub>r1</sub>**, es carbociclo, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>a</sub>**;

- 55 **A<sub>r2</sub>**, es carbociclo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>b</sub>**;

**G** *cíclica*, es carbociclo, opcionalmente sustituido por una a dos **R<sub>g</sub>**;

**R<sub>1</sub>**, es hidrógeno;

**R<sub>2</sub>**, es hidrógeno ó **R<sub>a</sub>**;

- 60 **R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, metilsulfonilo, halógeno, ó ciano;

**R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, -SO<sub>3</sub>H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>,

alquilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, **R<sub>3</sub>**-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, **R<sub>3</sub>**-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, heterociclilo, arilo ó heteroarilo, cada **R<sub>b</sub>**, allí en

- 65 donde sea posible, encontrándose opcionalmente sustituida con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>m</sub>-, arilo ó carboxilo;

cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,  
 5 alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>- alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxi carbonil C<sub>1-6</sub>- cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$  ó  $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ ;  
 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> ó acilo C<sub>1-6</sub>;

**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclic(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-  
 10 alquilamino C<sub>1-6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, arilo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con 1 a 2  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo,  $-C(O)NR_eR_f$ , amino, mono- ó di-  
 alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> ó acilamino C<sub>1-6</sub>.

En una forma de presentación adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de  
 la forma que se proporciona inmediatamente, arriba, y en donde,

**Ar<sub>1</sub>**, es fenilo, opcionalmente sustituido por una a dos **R<sub>a</sub>**;

15 **Ar<sub>2</sub>**, es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo ó piridilo, cada uno de ellos, opcionalmente  
 sustituido por una a dos **R<sub>b</sub>**;

**G cíclica**, es ciclopropilo ó ciclobutilo;

**R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-3</sub>, metilsulfonilo, halógeno, ó ciano;

20 **R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SO_3H$ , alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>- alcoxi C<sub>1-3</sub>,  $-(CH_2)_n-CO_2$  - alquilo  
 C<sub>1-3</sub>,  $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ ,  $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$ -,

$R_3-S(O)_2-NR_e$ -,  $R_3-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}$ -,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-(CH_2)_y-C(O)-NR_cR_d$ , ó morfolinilo;

cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-  
 25 alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ;

cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>;

**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C<sub>1-6</sub>, u oxo.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma  
 que se proporciona inmediatamente, arriba, y en donde,

30 **G cíclica**, es ciclopropilo;

**R<sub>a</sub>**, es  $-F$  ó  $-Cl$ , metilo, metilsulfonilo ó ciano;

**R<sub>b</sub>**, es  $CH_3$ , carboxilo,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CF_3$ , ciclopropilo,  $-OCH_3$ ,  $-CO_2Me$ ,  $-NR_cR_d$ ,  $-(CH_2)-NR_cR_d$ ,  $R_3-S(O)_m$ -,  $R_3-S(O)_2-$   
 $NR_e$ -,  $R_3-NR_e-S(O)_2$ -,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-C(O)NR_cR_d$  ó morfolinilo;

35 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno,  $-CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CH_2CN$ , alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 metoxycarbonil-alquilo C<sub>1-2</sub>-, metoxycarbonil-cicloalquilo C<sub>3</sub>- ó  $-(CH_2)-C(O)-NR_eR_f$ ;

cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó  $-CH_3$ ;

**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-4</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno a dos  $-OCH_3$  u oxo.

40 En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), según una  
 cualquiera de las formas de presentación, en donde sean aplicables, anteriormente, arriba, y en donde,

**G cíclica**, es ciclopropilo ó ciclobutilo.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), de la forma  
 que se proporciona inmediatamente, arriba, en donde,

45 **G cíclica**, es ciclopropilo.

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), según una  
 cualquiera de las formas de presentación, en donde sean aplicables, anteriormente, arriba, y en donde,

50 **R<sub>c</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-6</sub>, y **R<sub>d</sub>**, es acilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>-, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>-, alcoxycarbonil  
 C<sub>1-6</sub>- cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, ó  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ;

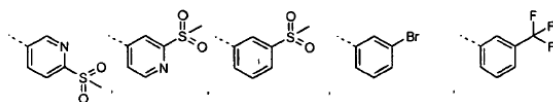
cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>.

55 En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), según una  
 cualquiera de las formas de presentación, en donde sean aplicables, anteriormente, arriba, y en donde,

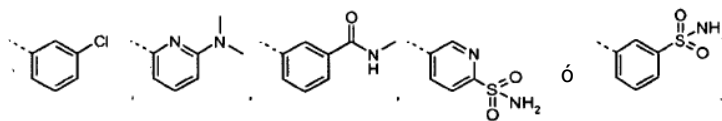
**Ar<sub>2</sub>**, es fenilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo ó piridilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a dos **R<sub>b</sub>**;

**R<sub>b</sub>**, es  $-SO_2Me$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-NMe_2$ ,  $-CONHMe$ ,  $-SO_2NH_2$ .

60 En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), según una  
 cualquiera de las formas de presentación, en donde sean aplicables, anteriormente, arriba, y en donde, **Ar<sub>2</sub>**, es



5



En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las formas de presentación, en donde sean aplicables, anteriormente, arriba, y en donde, **Rg**, es

10 i) alquilo C<sub>1-2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carbocicli-CH<sub>2</sub>O-, carbocicli-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OH, hidroxilo, -CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, u oxo;

ó

ii) es metilo, vinilo, -CF<sub>3</sub>, fenilo, -CH<sub>2</sub>OH, ó hidroxilo.

15 Los siguientes, son compuestos representativos de la invención, los cuales pueden prepararse mediante los esquemas sintéticos generales, y procedimientos que son conocidos en el arte de la técnica especializada.

Tabla 1

Estructura	Nombre	HPLC - MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	(1-1,3,4-tiadiazol-2-il- ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	381,60	1,29
	[1-(6-bromopiridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,60; 454,60	1.75
	[1-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,67	1,39
	(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	374,71	1,15
	[1-(2-bromopiridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,66; 454,64	1.53
	[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,68	1,38

Tabla 1 (continuación -1)

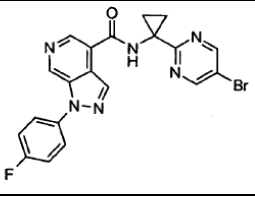
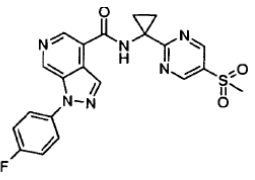
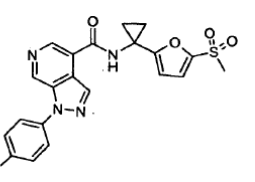
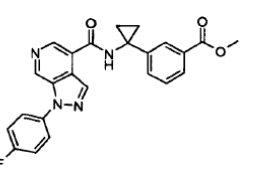
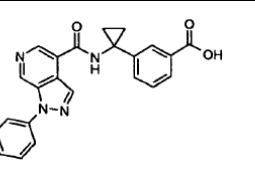
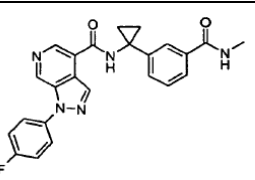
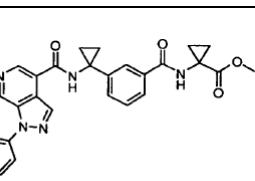
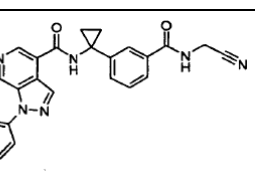
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	[1-(5-bromopirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	453,21; 455,37	1,54
	[1-(5-metanosulfonyl-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	453,71	1,39
	[1-(5-metanosulfonyl-furan-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	441,13	1,46
	Éster metílico del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico	431,22	1,61
	Ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico	417,20	1,43
	[1-(3-metilcarbamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	430,19	1,37
	Éster metílico del ácido 1-[3-(1-([1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoilamino]-ciclopropancarboxílico	514,26	1,44
	{1-[3-(cianometil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	455,17	1,42

Tabla 1 (continuación -2)

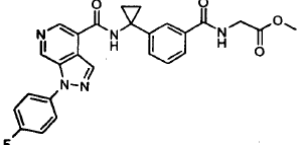
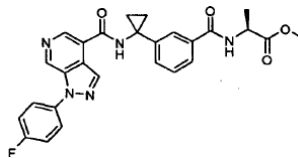
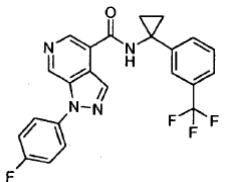
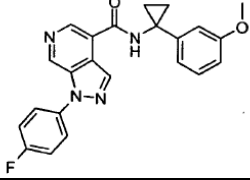
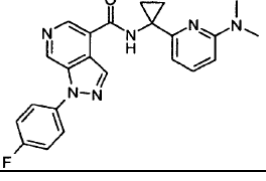
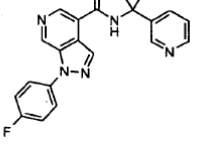
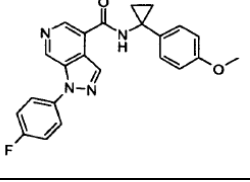
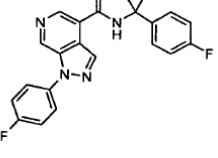
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	Éster metílico del ácido [3-(1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzoilamino]-acético	488,20	1,41
	Éster metílico del ácido (S)-2-[3-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzoilamino]-propiónico	502,27	1,47
	[1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	441,07	1,07
	[1-(3-metoxifenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	404,03	0,95
	[1-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	417,27	0,7
	(1-piridin-3-ilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	374,14	0,56
	[1-(4-metoxifenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	403,99	0,94
	[1-(4-fluorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	391,02	0,97



Tabla 1 (continuación 3)

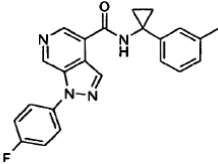
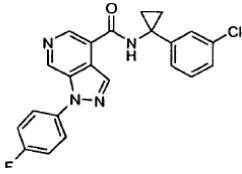
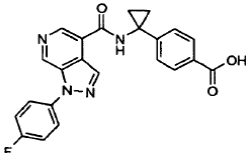
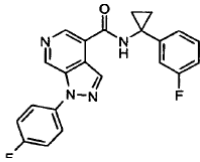
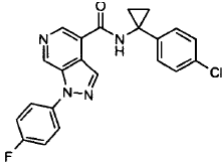
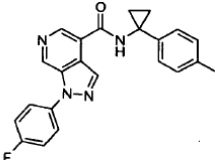
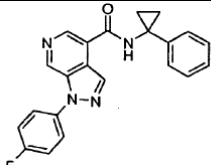
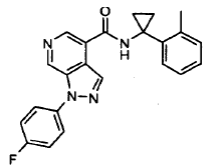
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	(1- <i>m</i> -tolilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	387,10	1,01
	[1-(3-clorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	407,20	1,03
	Ácido 4-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico	417,19	0,8
	[1-(3-fluorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	391,98	0,97
	[1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	407,13	1,04
	(1- <i>p</i> -tolilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	387,50	1,02
	(1-fenilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	373,97	0,95
	(1- <i>o</i> -tolilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	388,27	1,02

Tabla 1 (continuación 4)

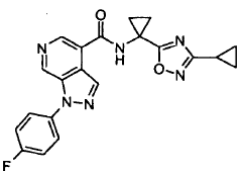
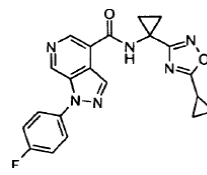
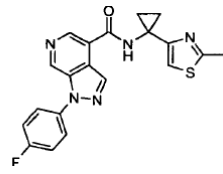
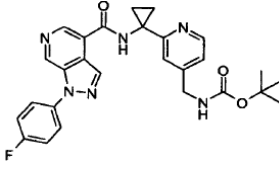
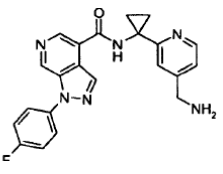
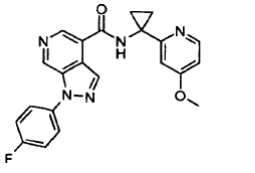
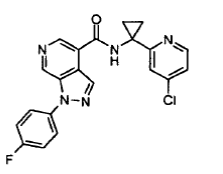
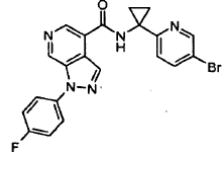
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	[1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	404,93	0,89
	[1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	405,11	0,86
	[1-(2-metiltiazol-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	394,15	0,84
	Éster tert.-butílico del ácido [2-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico	503,30	0,83
	[1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	403,17	0,51
	[1-(4-metoxipiridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	404,20	0,58
	[1-(4-cloropiridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	408,13	0,92
	[1-(5-bromopiridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	452,10; 454,07	0,97

Tabla 1 (continuación 5)

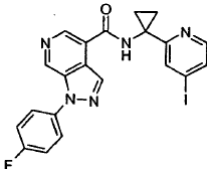
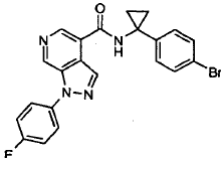
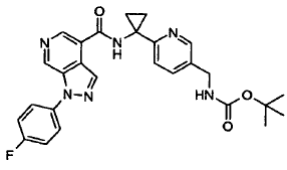
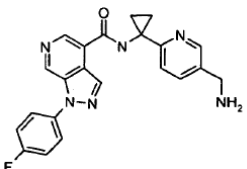
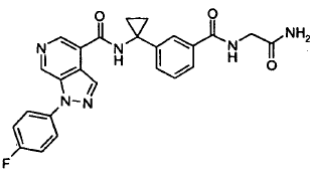
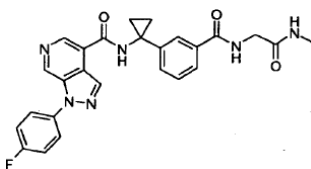
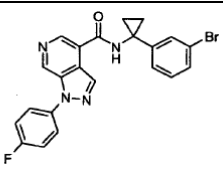
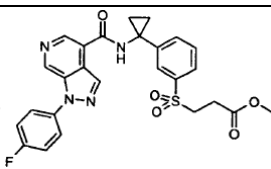
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	[1-(4-iodopiridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	500,12	0,96
	[1-(4-bromofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	451,10; 453,06	1,06
	Éster tert.-butílico del ácido [6-(1-([1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-piridin-3-ilmetil]-carbámico	503,31	0,88
	[1-(5-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	403,18	0,53
	{1-[3-(carbamoilmetil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	473,23	1,25
	{1-[3-(metilcarbamoilmetil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	487,24	1,28
	[1-(3-bromofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	451,10; 452,99	1,68
	Éster metílico del ácido 3-[3-(1-([1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-bencenosulfonil]-propiónico	523,21	1,50

Tabla 1 (continuación 6)

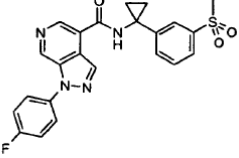
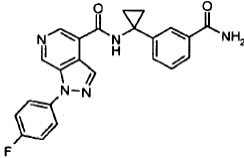
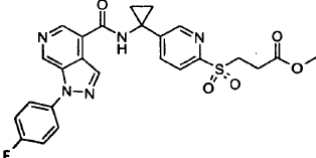
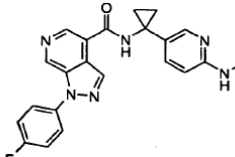
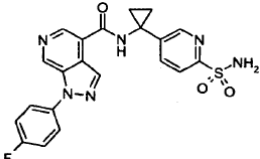
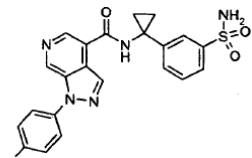
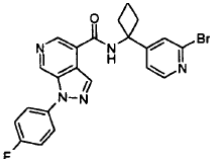
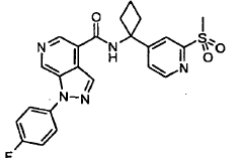
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	[1-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	451,24	1,45
	[1-(3-carbamoilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	416,23	1,33
	Éster metílico del ácido 3-[5-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxil)-amino]-ciclopropil)-piridin-2-sulfonil]-propiónico	524,23	1,40
	[1-(6-metilamino-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	403,21	1,24
	[1-(6-sulfamoilpiridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	453,13	1,33
	[1-(3-sulfamoyl-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,22	1,39
	[1-(2-bromopiridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	466,14; 468,08	1,61
	[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	466,14	1,43

Tabla 1 (continuación 7)

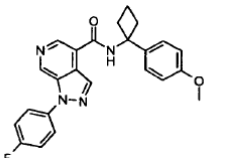
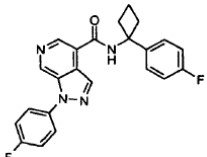
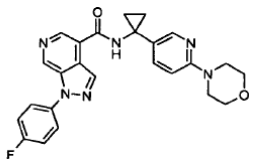
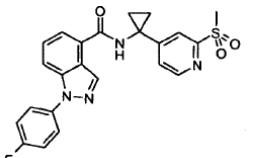
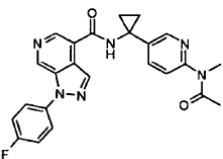
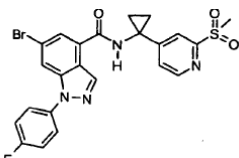
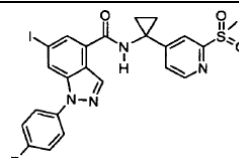
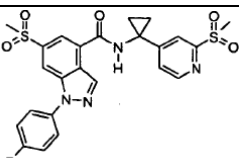
Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	[1-(4-metoxifenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	417,58	1,02
	[1-(4-fluorofenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	405,09	1,05
	[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	459,21	1,27
	[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	451,16	1,50
	{1-[6-(acetilmetil-amino)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	445,24	1,46
	[1-(2-metanosulfonilpiridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	529,07; 531,06	1,63
	[1-(2-metanosulfonilpiridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-iodo-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	577,08	1,65
	[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1- (4-fluoro-fenil)-6-metanosulfonil-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	529,15	1,47

Tabla 1 (continuación 8)

Estructura	Nombre	HPLC – MS Datos <sup>(a)</sup>	
		Masa observada <sup>(b)</sup>	rt (min)
	[1-(2-metanosulfonilpiridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-ciano-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-carboxílico	476,15	1,53

- 5 (a) Véase la sección de ejemplos sintéticos para los procedimientos de HPLC – MS.  
 (b) los valores observados de  $[M+H]^+$ , se reportan para todos los compuestos. Para los compuestos que contienen bromo, se reportan los valores observados de  $[M+H]^+$ , para dos isótopos de bromo (a saber,  $^{79}\text{Br}$  y  $^{81}\text{Br}$ ).

o las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

- 10 Para todos los compuestos descritos anteriormente, arriba, en esta solicitud de patente, en el caso en el que la nomenclatura se encuentre en conflicto con la estructura, deberá entenderse el hecho de que, el compuesto, se define mediante la estructura.

- 15 La invención, se refiere, también, a preparaciones farmacéuticas las cuales contienen, como sustancia activa, uno más compuestos de la invención, o las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, combinados con excipientes y / o portadores (soportes) farmacéuticamente aceptables.

- 20 Los compuestos de la invención, incluyen, también, formas isotópicamente marcadas. Una forma isotópicamente marcada de un agente activo de una combinación de la presente invención, es idéntica al citado agente activo, pero, por el hecho de que, uno o más átomos del citado agente activo, han sido reemplazado por átomo u átomos que tienen una masa atómica o un número de masa atómica diferentes de la masa atómica o número de masa atómica de la masa atómica o el número de masa atómica del citado átomo el cual se encuentra usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos los cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, y los cuales pueden incorporarse en un agente activo de una combinación de la presente invención, en concordancia con procedimientos que se están bien establecidos, incluyen a isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como, por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Un agente activo de una combinación de la presente invención, un profármaco de éste, o una sal farmacéuticamente aceptable la cual contiene bien ya sea uno o más de los isótopos anteriormente citados, arriba y / u otros isótopos de otros átomos, se contempla como encontrándose dentro del ámbito de la presente invención.

- 35 La invención, incluye el uso de cualquiera compuestos que contengan uno o más átomos de carbono asimétricos, los cuales pueden acontecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas, y diastereómeros individuales. Los isómeros, se definirán como siendo enantiómeros y diastómeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos, se encuentran expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico, puede encontrarse en la configuración R ó en la configuración S, ó en una combinación de configuraciones.

- 40 Algunos de los compuestos de la invención, pueden existir en más una forma tautomérica. La invención, incluye procedimientos que utilizan todos estos tipos de tautómeros.

- 45 Todos los términos, tal y como se utilizan aquí, en esta especificación, a menos de que se manifieste de otro modo, se entenderán en su significado ordinario, tal y como se conoce en el arte de la técnica especializada. Así, por ejemplo, “alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ”, es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alqueno y alquino, se entenderán como encontrándose ramificados o no ramificados, allí en donde sea estructuralmente posible, y a menos de que se especifique de otro modo. Otras definiciones más específicas, son las siguientes:

- 50 Los carbociclos, incluyen a los anillos de hidrocarburos, que contienen de tres a doce átomos de carbono. Estos carbociclos, pueden ser sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Los sistemas de anillos no aromáticos, pueden encontrarse mono-saturados ó poli-insaturados. Los carbociclos preferidos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidro-

naftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo. Algunos términos para cicloalquilo, tales como ciclobutanilo y ciclobutilo, se utilizarán de una forma intercambiable.

El término "heterociclo", se refiere a un radical heterociclo, estable, no aromático, monocíclico, de 4 – 8 miembros (pero, de una forma preferible, de 4 ó 6 miembros), o no aromático de 8 – 11 miembros, bicíclico o espirocíclico, estable, de 4 – 8 miembros, el cual puede encontrarse saturado o insaturado. Cada heterociclo, consiste en átomos de carbono, y uno o más, heteroátomos, de una forma 1 a 4 heteroátomos, elegidos de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo, puede encontrarse unido a un átomo del ciclo, lo cual tiene como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilo", se entenderá como queriendo dar a entender un anillo monocíclico aromático, de 5 – 8 miembros, ó bicíclico, de 8 – 11 miembros, que contienen 1 – 4 heteroátomos, tales como N, O y S.

A menos de que se especifique de otro modo, los heterociclos y heteroarilos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, por ejemplo, a los piranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolinilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, purinilo, quinolinilo, dihidro-2H-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzopiranilo y benzodioxolilo.

El término "heteroátomo", tal y como se utiliza aquí, en esta especificación, se entenderá como queriendo significar átomos distintos al carbono, tales como O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo ó cadenas de carbono, uno o más átomos de carbono, pueden opcionalmente reemplazarse por heteroátomos: O, S, ó N; deberá entenderse el hecho de que, si N no se encuentra sustituida, entonces, se trata de NH; deberá también entenderse el hecho de que, los heteroátomos, pueden reemplazar a ambos, átomos de carbono terminales, o átomos de carbono internos, dentro de una cadena de carbono ramificada o no ramificada. Tales tipos de grupos de, pueden sustituirse tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, mediante grupos tales como oxo, para dar como resultado definiciones tales alcocarbonilo, acilo, amido y tioxo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos.

El término "arilo", tal y como se utiliza aquí, en esta especificación, deberá entenderse como queriendo significar un carbociclo ó heteroarilo aromático, de la forma que se ha definido aquí. Cada arilo ó heteroarilo, incluye su derivado parcialmente hidrogenado o completamente hidrogenado, a menos de que se especifique de otro modo. Así, por ejemplo, quinolinilo, puede incluir al decahidroquinolinilo y al tetrahidroquinolinilo, naftilo puede incluir a sus derivados hidrogenados, tales como tetrahidronaftilo. Otros derivados parcialmente o completamente hidrogenados de los compuestos de arilo y heteroarilo, descritos aquí, en este documento, resultarán evidentes, para una persona experta en el arte especializado de la técnica.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, "nitrógeno" y "azufre", incluyen a cualquier forma oxidada del nitrógeno y del azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Así, por ejemplo, para un radical -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, a menos de que se especifique de otro modo, éste se entenderá como incluyendo a -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

El término "alquilo", se refiere a un radical alifático, saturado, el cual contiene de uno a diez átomos de carbono, ó a un radical hidrocarburo alifático, mono- ó poliinsaturado, que contiene de dos a doce átomos de carbono. Un radical hidrocarburo alifático, mono- ó poliinsaturado, debe contener por lo menos un enlace (eslabón) doble o triple, respectivamente. "Alquilo", se refiere a ambos grupos, grupos alquilo ramificados y grupos alquilo no ramificados. Debería entenderse el hecho de que, cualquier término de combinaciones que utilice un prefijo "alk" ó "alquilo", se refiere a análogos en concordancia con la definición anteriormente facilitada, arriba, de "alquilo". Así, por ejemplo, los términos tales como "alcoxi", "alquiltio", se refieren a grupos alquilo, unidos a un segundo grupo, vía un átomo de oxígeno o de azufre. "Alcanoilo", se refiere a un grupo alquilo, unido a un grupo carbonilo (C=O).

El término "halógeno", tal y como éste se utiliza en la presente invención, se entenderá como queriendo significar bromo, cloro, flúor ó yodo, de una forma preferible, flúor. Las definiciones "halogenado", "parcialmente o totalmente halogenado", "parcialmente o totalmente fluorado", "sustituido por uno o más átomos de halógeno, incluye, por ejemplo, a derivados mono-halo, di-halo ó tri-halo, en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitativo, sería -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, etc.

Cada alquilo, carbociclo, heterociclo, ó heteroarilo, o los análogos de éstos, descritos aquí, en este documento, deberán entenderse como encontrándose opcionalmente parcialmente o completamente halogenados.

Los compuestos de la invención, son únicamente aquéllos que se contemplan como siendo "químicamente estables", tal y como se apreciará por parte de aquéllas personas expertas en el arte de la técnica especializada.

Así, por ejemplo, un compuesto que tuviera una "valencia que colgante" ó un "carbanión", no son compuestos contemplados por los procedimientos de la invención, descritos aquí, en esta especificación.

La invención, incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable", se refiere a cualquier sal ó éster farmacéuticamente aceptables, o a cualquier otro compuesto, el cual, después de la administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente), un compuesto de utilidad para la invención, o un metabolito farmacéuticamente activo, o un residuo de éste, farmacéuticamente activo. Un metabolito farmacéuticamente activo, se entenderá como queriendo significar cualquier compuesto de la invención, capaz de metabolizarse enzimáticamente o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, a compuestos hidroxilados y oxidados de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen a aquéllas derivadas de los ácidos y base orgánicos e inorgánicos, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos apropiados, incluyen a los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzóico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, si bien no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, puede emplearse en la preparación de sales de utilidad como intermediarios, en la obtención de compuestos y sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables. Las sales derivados de bases apropiadas, incluyen a las sales de metales alcalinos (como, por ejemplo, sodio), sales de metales alcalinotérreos (como, por ejemplo, magnesio), sales de amonio, y sales de N-(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Adicionalmente, además, se describe el uso de profármacos de los compuestos de la invención. Los profármacos, incluyen a aquéllos compuestos que, mediante una simple transformación química, se modifican para producir compuestos de la invención. Las transformaciones químicas simples, incluyen la hidrólisis, la oxidación y la reducción. De una forma específica, cuando se administra un profármaco a un paciente, el producto, puede transformarse en un compuesto dado a conocer anteriormente, arriba, impartiendo, con ello, el deseado efecto farmacológico.

Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse mediante la utilización de los procedimientos sintéticos que se describen abajo, a continuación, los cuales constituyen, también, parte de la invención.

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

La invención proporciona adicionalmente procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula 1. Los compuestos de la invención, pueden prepararse mediante los procedimientos generales y los ejemplos que se presentan abajo, a continuación, y mediante procedimientos que son conocidos por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte de la técnica especializada, y que se reportan en la literatura química.

A menos de que se especifique de otro modo, los disolventes, temperaturas, presiones, y otras condiciones de reacción, pueden seleccionarse fácilmente, por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica. En la sección de Ejemplos Sintéticos, se proporcionan procedimientos específicos.

Los intermediarios de aril- ó heteroaril-ciclopropilamina, pueden sintetizarse vía ciclopropanación reductora mediatizada por alcóxido de titanio, de los correspondientes nitrilos de arilo ó heteroarilo, vía reactivos de Grignard (Szymoniak, J. et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 3965, y Bertus, P. et al. J. Org. Chem. 2003, 68, 7133) ó con reactivos de zinc (de Meijere, A. et al. Org. Lett. 5, 2003, 753). De una forma alternativa, las aril-ciclopropilaminas, pueden sintetizarse a partir de nitrilos de arilo ó ésteres de arilo, vía cicloalquilación (como, por ejemplo, según Jonczyk, A. et al. Org. Prep. Proc. 27, 1995, 355), seguido de la conversión del grupo nitrilo ó éster, a un ácido carboxílico, reorganización de Curtius del ácido carboxílico resultante a un éster carbámico (como, por ejemplo, según Hanano, T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2000, 881), y desprotección del éter carbámico resultante.

Las formaciones de eslabones de amidas, pueden llevarse a cabo mediante condiciones estándar de acoplamiento, las cuales son bien conocidas en el arte de la técnica especializada (como, por ejemplo, según Bodanszky, M. The Practice of Peptide Synthesis, - La práctica de la síntesis de péptidos -, Springer-Verlag, 1984, cuyas enseñanzas se incorporan aquí, en esta especificación, en su integridad, a título de referencia), tales como procediendo a hacer reaccionar un ácido carboxílico y una amina, en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol. El progreso de la reacción, puede controlarse mediante procedimientos convencionales, tales como mediante cromatografía de capa fina (TLC). Los intermediarios y los productos, pueden purificarse mediante procedimientos que son conocidos en el arte de la técnica especializada, incluyendo la cromatografía de columna, HPLC ó recristalización.

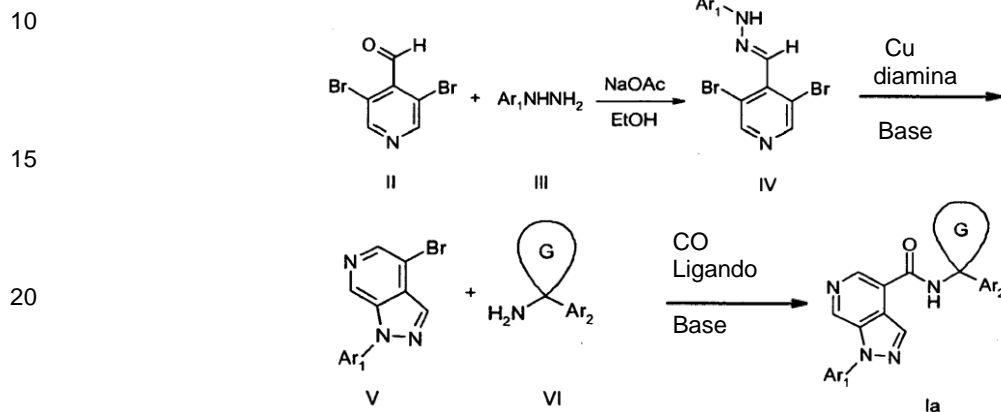
Los procedimientos que se describen abajo, a continuación, y en la sección de los Ejemplos Sintéticos, pueden utilizarse para preparar los compuestos de la fórmula Ia (a saber, los compuestos de la fórmula I, en donde, X, es nitrógeno, los Esquemas I, II y III), y los compuestos de la fórmula Ib (a saber, los compuestos de la fórmula I, en



donde, X, es C-R<sub>2</sub>, los Esquemas IV y V). En los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, G cíclica, X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tendrán los significados que se definen en la descripción detallada de los compuestos de la fórmula I.

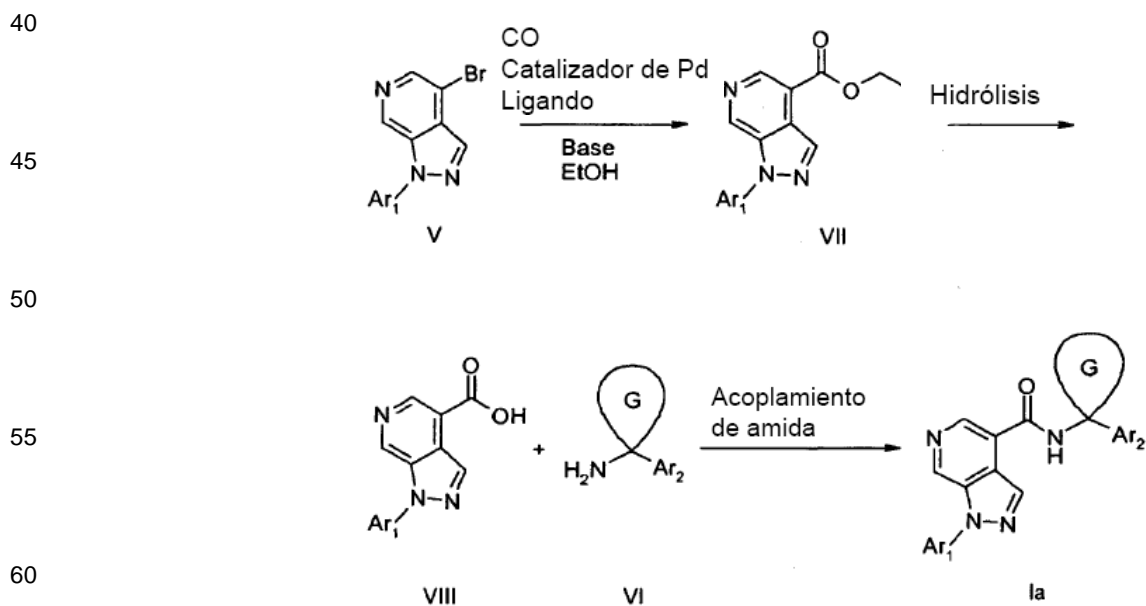
5 Los compuestos de la fórmula Ia, pueden prepararse según los esquemas I - III

Esquema I



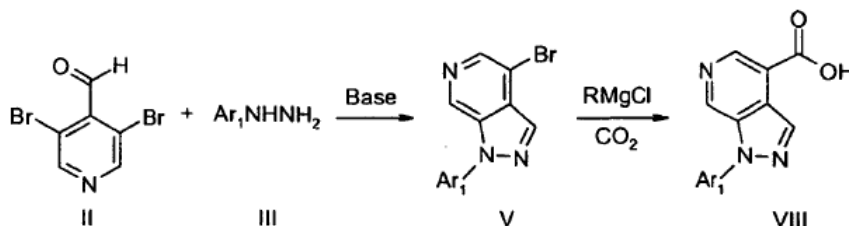
Tal y como se ilustra en el Esquema I, puede hacerse reaccionar una hidrazina apropiada de la fórmula III (base libre un forma de sal apropiada, tal como una sal consistente en un clorhidrato), que porte Ar<sub>1</sub>, con 3,5-dibromo-4-piridin-carboxaldehído II, en presencia de acetato sódico y un disolvente apropiado, tal como EtOH, para proporcionar la hidrazona de la fórmula IV. Los compuestos de la fórmula IV, pueden ciclarse en presencia de reactivos apropiados, tales como un ligando de diamina (como, por ejemplo, *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina), una sal de cobre (como, por ejemplo, CuI), una base (como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y un disolvente (como, por ejemplo, N-metil-2-pirrolidinona), para proporcionar el compuesto de la fórmula V. EL bromo-azaindazol V, puede calentarse en un recipiente a presión, estanqueizado, con una amina apropiada de la fórmula VI, en presencia de reactivos apropiados de reticulación, tales como un catalizador de Pd (como, por ejemplo, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), un ligando [como, por ejemplo, el 1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno (dppf)], una base (como, por ejemplo, Et<sub>3</sub>N), y un disolvente (como, por ejemplo, tolueno), bajo una atmósfera de CO, la cual se encuentra presurizada (de una forma preferible, a aproximadamente 15 bars), para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula Ia.

Esquema II



De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula Ia, pueden sintetizarse en concordancia con el procedimiento general ilustrado en el Esquema II. El bromo-azaindazol de la fórmula V, puede calentarse, bajo atmósfera de CO presurizado, en presencia de un catalizador de PD apropiado, un ligando y una base, de la forma

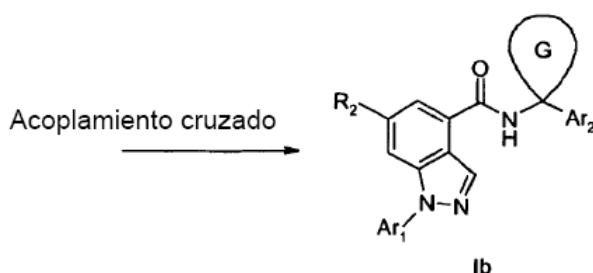
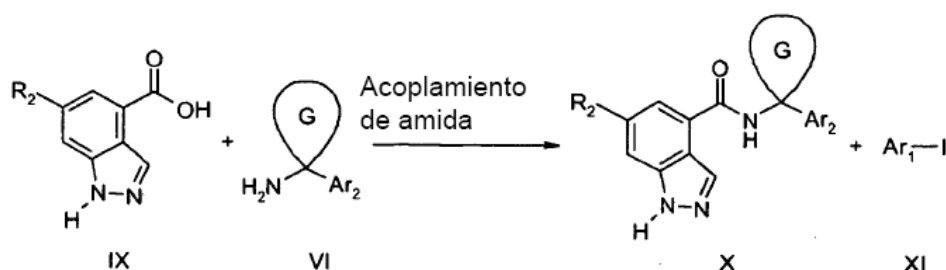
que se ha descrito anteriormente, arriba, en etanol absoluto, para proporcionar el éster etílico de la fórmula VII, el cual puede hidrolizarse con una base hidróxido apropiada ( como, por ejemplo, KOH), en un sistema disolvente apropiado, al como el metanol acuoso, para proporcionar el ácido carboxílico de la fórmula VIII. El ácido carboxílico VIII, puede hacerse reaccionar con una amina apropiada de la fórmula VI, bajo condiciones de acoplamiento de aminas, las cuales se conocen bien, en el arte de la técnica especializada. Así, por ejemplo, el ácido VIII, puede hacerse reaccionar con un agente activante apropiado, tal como el cloruro de tionilo, el cloruro de oxalilo, (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio-) (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametilurono (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HBTU), ó tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (TBTU), en presencia de una amina apropiada de la fórmula VI, una base apropiada (como, por ejemplo trietilamina ó *N,N*-diisopropiletilamina), en un disolvente apropiado (como, por ejemplo, dimetilformamida ó *N*-metilpirrolidinona) para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula Ia.



De una forma alternativa, el ácido carboxílico de la fórmula VIII, puede prepararse en concordancia con la secuencia de síntesis mostrada en el Esquema III. Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II, con una hidrazina apropiada de la fórmula III (base libre ó sal apropiada, tal como una sal consistente en un clorhidrato), mediante la utilización de un disolvente aprótico polar (como, por ejemplo, NMP, DMF, DMAC, ó DMPU) en presencia de una base (como, por ejemplo, KOH acuoso, NaOH acuoso, LiOH acuoso, CsOH acuoso, NaOMe, NaOEt, KOt-Bu ó KOt-amilo), a una temperatura apropiada (de una forma preferible, a una temperatura de aproximadamente 80°C), para proporcionar el compuesto de la fórmula V. Puede hacerse reaccionar el bromo-azaindazol V, con un reactivo de Grignard apropiado (como, por ejemplo, R-MgCl, en donde, R, puede elegirse entre isopropilo, n-butilo, sec.-butilo y ciclohexilo), y CO<sub>2</sub> en un disolvente aprótico polar apropiado, tal como THF, MTBE, Et<sub>2</sub>O, DME ó dioxano, a una temperatura de reacción apropiada, (de una forma preferible, a una temperatura de reacción de -20°C) para proporcionar el ácido carboxílico de la fórmula VIII, el cual puede convertirse en compuestos de la fórmula Ia, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba.

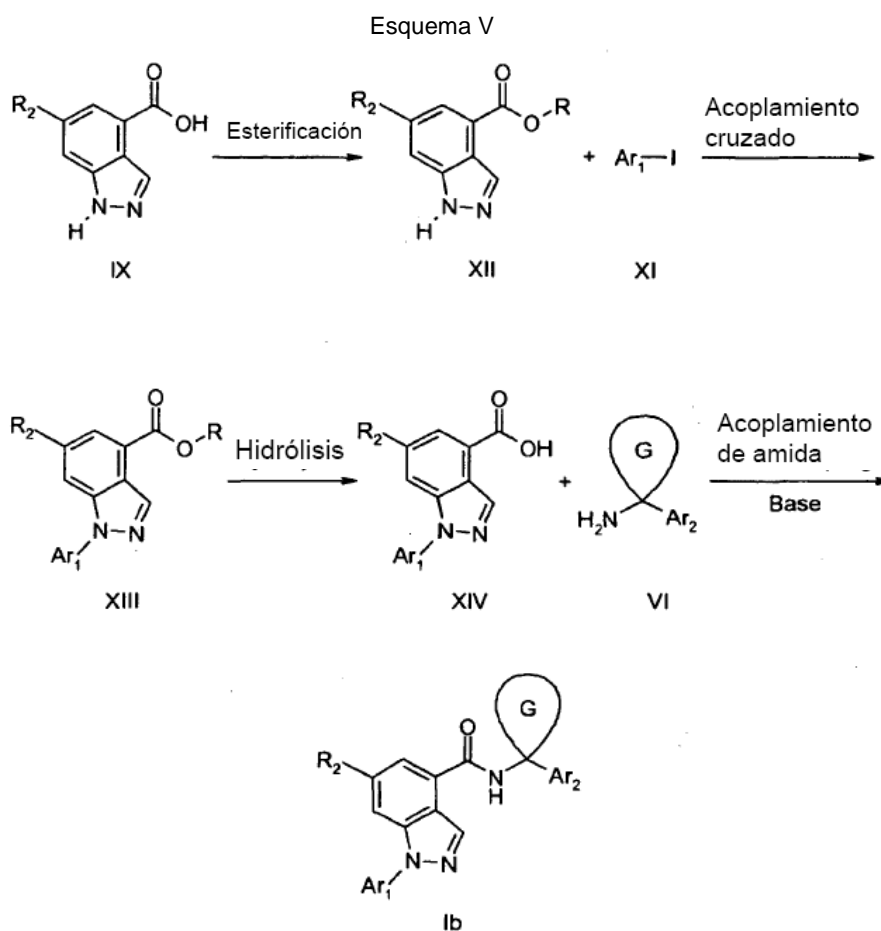
Los compuestos de la fórmula Ib pueden prepararse de la forma que se muestra en los Esquemas IV y V. En estos ese esquemas, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, G, X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tendrán los significados definidos en la descripción detallada de los compuestos de la fórmula I.

Esquema IV



Tal y como se representa en el Esquema IV, un ácido indazol-4-carboxílico de la fórmula IX, puede acoplarse a una amina apropiada de la fórmula VI, mediante la utilización de condiciones de acoplamiento de enlaces (eslabones) de amida, las cuales se conocen bien en el arte de la técnica especializada, tal como las que se han descrito anteriormente, arriba. La indazol-4-carboxamida resultante, puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo apropiado de la fórmula XI, bajo condiciones de acoplamiento cruzado, las cuales son bien conocidas, en la literatura química, tal como el calentamiento a una temperatura apropiada (de una forma preferible, a una temperatura de 120°C), en presencia de reactivos apropiados, tales como un catalizador (como, por ejemplo, CuI), una base (como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y un ligando (como, por ejemplo, *trans*-*N,N*-dimetilciclohexan-1,2-diamina racémica), en un disolvente apropiado (como, por ejemplo, DMF), para proporcionar el compuesto de la fórmula Ib.

De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula Ib, pueden sintetizarse de la forma ilustrada en el Esquema V.



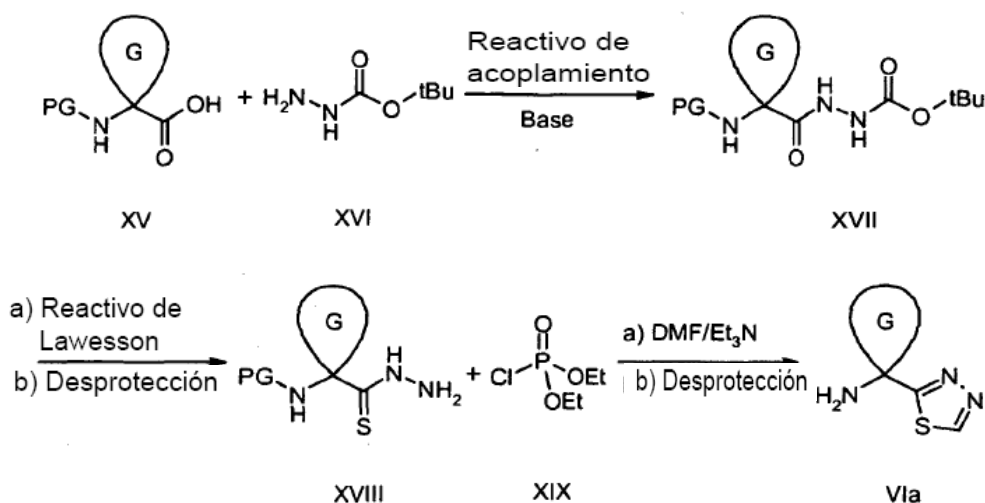
Un ácido indazol-4-carboxílico de la fórmula IX, puede transformarse en su correspondiente éster de la fórmula XII, mediante la utilización de condiciones de esterificación, las cuales se conocen bien, en el arte de la técnica especializada, tal como el tratamiento con trimetilsilildiazometano, en un sistema disolvente apropiado (como, por ejemplo, metanol y tolueno). El éster XII, puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo apropiado de la fórmula XI, bajo condiciones de acoplamiento cruzado, las cuales se han descrito anteriormente, arriba, para proporcionar el éster indazol-4-carboxílico de la fórmula XIII, el cual puede convertirse en el ácido de la fórmula XIV, bajo condiciones estándar de hidrólisis, tales como el tratamiento con una base apropiada (como, por ejemplo, NaOH) en un sistema disolvente acuoso apropiado (como, por ejemplo, agua y metanol). tal y como se ha descrito previamente, arriba, el ácido de la fórmula XIV puede convertirse en el compuesto de la fórmula Ib, mediante la reacción con la amina VI, bajo condiciones de acoplamiento de amina, las cuales son conocidas en el arte de la técnica especializada.

Los compuestos de la fórmula I preparados mediante los procedimientos descritos anteriormente, arriba, pueden convertirse a compuestos adicionales de la fórmula I, mediante procedimientos que son conocidos en el arte de la técnica especializada, y que se encuentran ejemplificados en la sección de los Ejemplos Sintéticos que se facilita más abajo, a continuación.

Los procedimientos que se describen abajo, a continuación (a saber, Esquemas VI-IX) y en la sección de los Ejemplos Sintéticos, pueden utilizarse para preparar los intermediarios VI, los cuales pueden utilizarse en la preparación de los compuestos de la fórmula I. En los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, G cíclica, Ar<sub>2</sub> y R<sub>b</sub>, tendrán los significados definidos en la descripción detallada de los compuestos de la fórmula I.

Los intermediarios de la fórmula VIa (a saber, el intermediario de la fórmula VI, en donde, Ar<sub>2</sub>, es un 1,3,4-tiadiazol), pueden prepararse en concordancia con el Esquema VI.

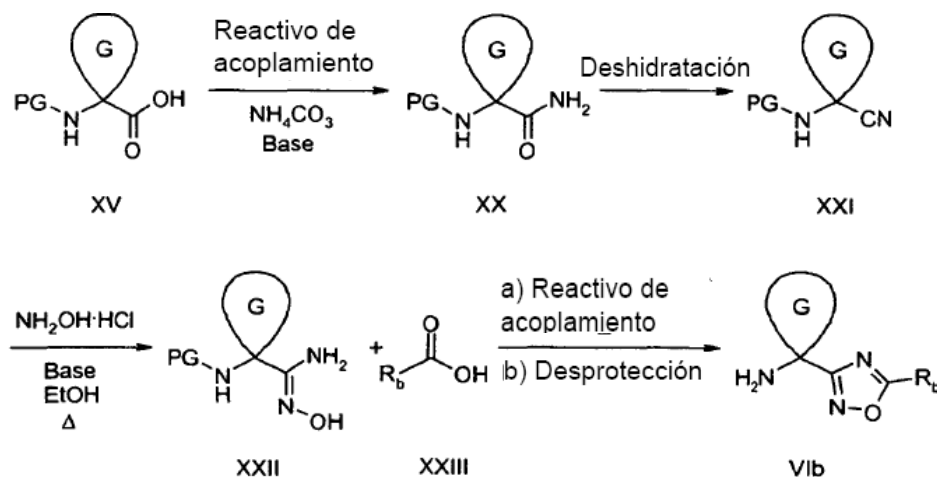
Esquema VI



Tal y como se ilustra en el Esquema VI, un aminoácido de la fórmula XV, en donde, PG, es un grupo protector apropiado (como, por ejemplo, Cbz), puede acoplarse con la hidrazina Boc-protégida XVI, mediante la utilización de condiciones de acoplamiento de amidas, las cuales se conocen bien en el arte de la técnica especializada, tal como las que se han descrito anteriormente, arriba, para proporcionar una hidrazida Boc-protégida XVII. Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula XVII, con un reactivo de Lawesson, en presencia de un disolvente apropiado, tal como el tolueno, y a una temperatura apropiada (tal como, por ejemplo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 90°C), para proporcionar la correspondiente tiohidrazida Boc-protégida, la cual puede desprotegerse mediante la utilización de un ácido apropiado, tal como HCl 4N en dioxano, para proporcionar la forma de sal apropiada (como, por ejemplo, una sal consistente en un clorhidrato) de la tiohidrazida XVIII. Un compuesto de la fórmula XVIII, puede hacerse reaccionar con DMF, en presencia de un reactivo apropiado, tal como el clorofosfato de dietilo XIX, y una base apropiada (como, por ejemplo, Et<sub>3</sub>N), para proporcionar el correspondiente 1,3,4-tiadiazolo, el cual puede N-desprotegerse con un reactivo apropiado (como, por ejemplo, HBr en ácido acético al 48%), para proporcionar un intermediario de la fórmula VIa.

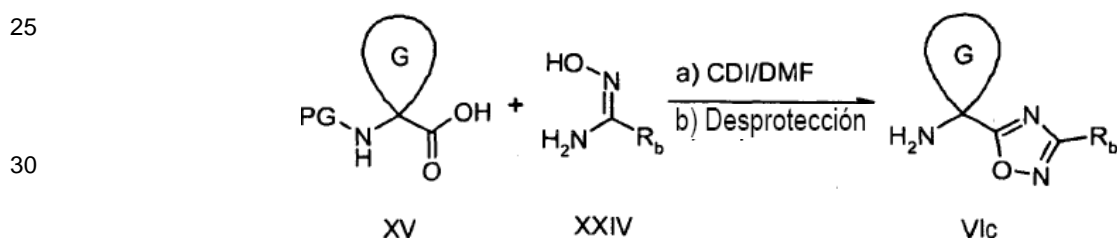
Adicionalmente, además, pueden prepararse intermediarios de la fórmula VIb (a saber, un intermediario de la fórmula VI en donde, Ar<sub>2</sub>, es un 1,2,4-oxadiazol), en concordancia con el Esquema VII.

Esquema VII



De la forma que se muestra en Esquema VII, un aminoácido apropiadamente protegido de la fórmula XV (a saber, PG es un grupo protector apropiado tal como CBz), puede convertirse en la correspondiente amida XX, mediante la utilización de condiciones estandar de acoplamiento de eslabones (enlaces) de amidas, tal como las que se han descrito anteriormente, arriba, y en presencia de una sal de amina apropiada, tal como el carbonato amónico, una base apropiada (como, por ejemplo, Et<sub>3</sub>N), y un disolvente apropiado, (tal como, por ejemplo, DMF). Una amida de la fórmula XX, puede hacerse reaccionar con un reactivo deshidratante apropiado, tal como el cloruro cianúrico, en presencia de un disolvente apropiado (tal como, por ejemplo, DMF) y una temperatura apropiada (tal como, por ejemplo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0°C hasta los aproximadamente 30°C) para proporcionar un nitrilo de la fórmula XXI. Puede procederse a hacer reaccionar un compuesto XXI, con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base apropiada tal como el carbonato potásico, en un disolvente apropiado (como, por ejemplo, el etanol) y a una temperatura apropiada (como, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 79°C), para proporcionar un compuesto de la fórmula XXII. Puede hacerse reaccionar una amidoxima XXII, con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula XXIII, mediante la utilización de un reactivo de acoplamiento de un eslabón de amida, el cual se conoce bien, en el arte de la técnica especializada (como, por ejemplo, CDI), en un disolvente apropiado (como, por ejemplo, DMF), y bajo condiciones apropiadas (como, por ejemplo, procediendo a calentar, a una temperatura de 100°C) para proporcionar el correspondiente derivado de 1,2,4-oxadiazol, el cual puede *N*-desprotegerse, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, para proporcionar un intermediario de la fórmula VIb. Los intermediarios de la fórmula VIc (a saber, el intermediario de la fórmula VI en donde, Ar<sub>2</sub>, es un regioisómero diferente de 1,2,4-oxadiazol) puede prepararse en concordancia con el Esquema VIII.

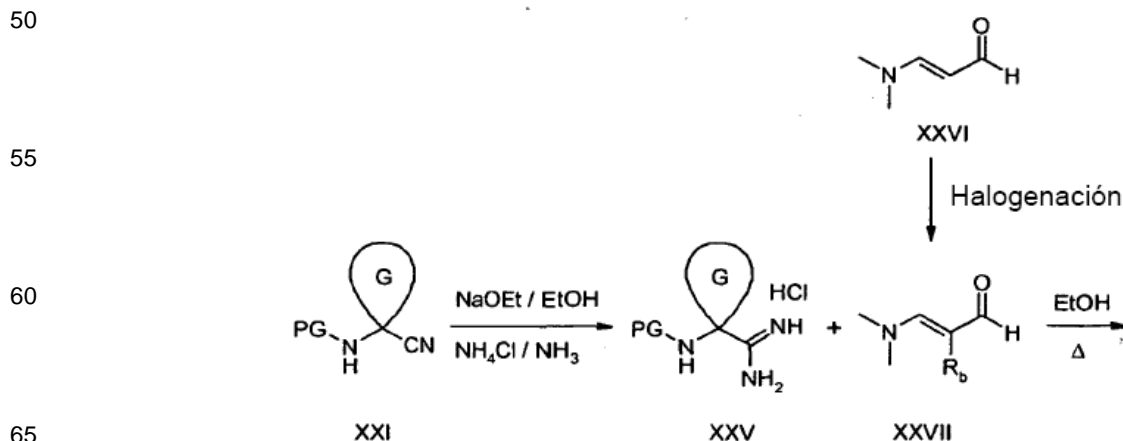
Esquema VIII



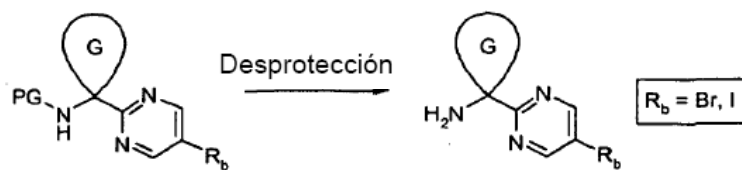
Una amidoxima de la fórmula XXIV, puede prepararse mediante la adición de hidroxilamina, al correspondiente nitrilo, bajo unas condiciones apropiadas, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. Tal y como se representa en el Esquema VIII, puede hacerse reaccionar una amidoxima XXIV, con un aminoácido de la fórmula XV, en donde, PG, es un grupo protector apropiado (como, por ejemplo, Boc) mediante la utilización de un apropiado reactivo de acoplamiento de amidas, tal como CDI, en un disolvente apropiado tal como DMF, y bajo condiciones apropiadas (como, por ejemplo, mediante calentamiento, a una temperatura de 100°C), para proporcionar el correspondiente 1,2,4-oxadiazol, el cual puede *N*-desprotegerse, bajo unas propiedades apropiadas (como, por ejemplo, reacción con un ácido apropiado, tal como HCl 4N en dioxano) para proporcionar un intermediario de la fórmula VIc.

Los intermediarios de la fórmula VI d (a saber, el intermediario de la fórmula VI, en donde, Ar<sub>2</sub>, es una pirimidina), pueden prepararse en concordancia con el Esquema IX.

Esquema IX



5



10

XXVIII

VI d

15

20

25

Tal y como se ilustra en el Esquema IX, un amino carbonitrilo apropiadamente protegido de la fórmula XXI, en donde, PG, es un grupo protector apropiado, tal como Boc, puede convertirse en el correspondiente clorhidrato de amidina XXV, vía reacción con reactivos apropiados, tal como el etóxido sódico en etanol, seguido del tratamiento con cloruro amónico y amoníaco. En una transformación sintética por separado, puede halogenarse el 3-dimetilaminopropenal XXVI, con un reactivo apropiado (como, por ejemplo, Br<sub>2</sub> y NIS), en un disolvente apropiado, tal como CHCl<sub>3</sub>, para proporcionar un dimetilaminopropenal 2-halógeno-sustituido, de la fórmula XXVII (a saber, en donde, R<sub>b</sub>, es Br ó I). Subsiguientemente, XXV puede hacerse reaccionar un clorhidrato de amidina, con un compuesto de la fórmula XXVII, en un disolvente apropiado (como, por ejemplo, EtOH) y a una temperatura apropiada (como, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 80°C), para proporcionar a pirimidina de la fórmula XXVIII. Puede procederse a N-desproteger un compuesto XXVIII, mediante la utilización de unas condiciones, las cuales se conocen bien, en el arte de la técnica especializada, y de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, para proporcionar un intermediario de la fórmula VI d.

30

Un aminoácido apropiadamente protegido de la fórmula XV, el cual es susceptible de poderse utilizar en la síntesis de los intermediarios de la fórmula VI, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien pueden prepararse en concordancia con la referencia descrita posteriormente, abajo, a continuación, (la cual se incorpora aquí, a título de referencial, en su integridad), o bien éstos pueden prepararse por parte de una persona experta en el arte de la técnica especializada, mediante la utilización de procedimientos que se encuentran descritos en la literatura química. El ácido 3-tert.-butoxicarbonilamino-oxetan-3-carboxílico, puede sintetizarse en concordancia con el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 2009/070485 A1.

35

40

Los ejemplos que se facilitan a continuación, son ejemplos de aminoácidos no naturales, los cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Estos ejemplos, se facilitan para el propósito de respaldar las formas de presentación de la presente invención, y éstos no deben interpretarse, en modo alguno, como siendo limitativos del ámbito de la invención. La apropiada protección de los aminoácidos, puede llevarse a cabo mediante condiciones estándar, las cuales se conocen bien, en el arte de la técnica especializada (para una lista comprensiva y extensa, véase el trabajo de Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Síntesis, 3rd Ed., - Grupos protectores en la síntesis orgánica, 3ª Edición -, New York, 1999, la cual se incorpora aquí, en esta especificación, a título de referencia, en su integridad).

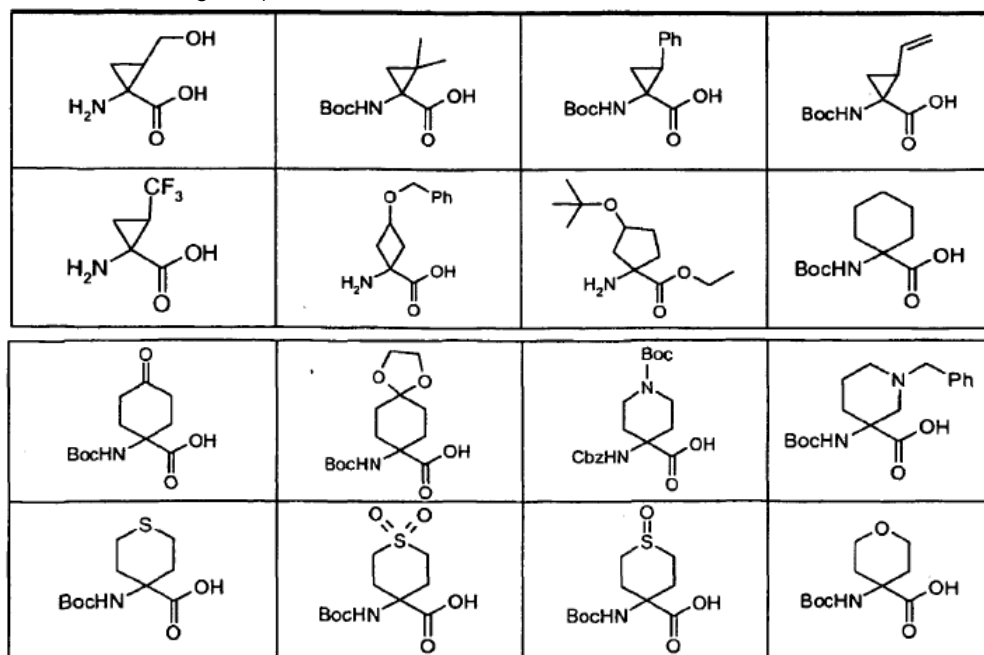
45

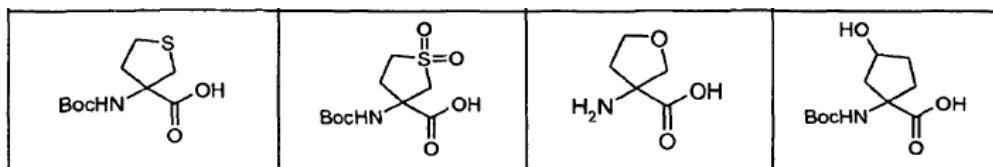
50

55

60

65





## EJEMPLOS SINTÉTICOS

## Procedimientos generales:

Todas las reacciones, se llevaron a cabo a la temperatura ambiente, a menos de que se indique de otro modo. Todos los compuestos, se caracterizaron mediante por lo menos uno de los siguientes procedimientos: <sup>1</sup>HNMR, HPLC, HPLC-MS, y punto de fusión.

Los datos de MS reportados, son para la  $[M+H]^+$ . Para los compuestos con contenido en bromo, la  $[M+H]^+$ , se reporta para bien ya sea uno de los isótopos de bromo, o bien ya sea para ambos isótopos de bromo (a saber, 79Br y 81Br).

Los tiempos de retención (RT), se reportan, en la tabla 1, mediante la utilización de uno de los siguientes procedimientos:

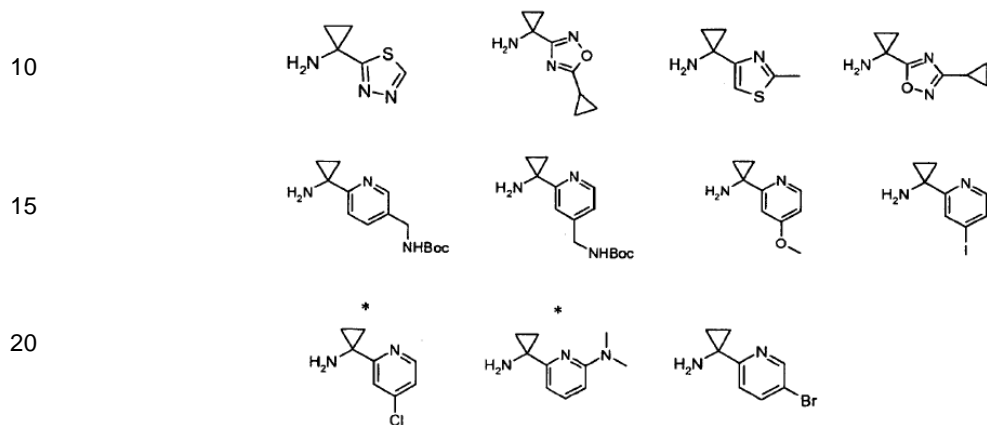
Procedimiento de HPLC	Tiempo	Fase móvil		Flujo (ml/minuto)	Columna
		H <sub>2</sub> O (0,1% FA)	CH <sub>3</sub> CN (0,1% FA)		
A1	0	95	5	2,5	Cartucho Argilent Zorbax C18 SB 3,5 µm 4,6 x 30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	95	5	2,5	
	2,3	95	5	2,5	
B1	0	70	30	2,5	Cartucho Argilent Zorbax C18 SB 3,5 µm 4,6 x 30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	70	30	2,5	
	2,3	70	30	2,5	
C1	0	99	1	2,5	Cartucho Argilent Zorbax C18 SB 3,5 µm 4,6 x 30 mm
	1,7	50	50	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	5	95	2,5	
	2,3	99	1	2,5	
D1	0	95	5	1,5	Argilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 µm 4,6 x 150 mm
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	95	5	1,5	
	10	95	5	1,5	
C2	0	99	1	2,5	Cartucho Argilent Zorbax C18 SB 3,5 µm 4,6 x 30 mm
	1,6	80	20	2,5	
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	99	1	2,5	
D2	0	99	1	1,5	Columna Argilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 µm 4,6 x 150 mm
	2	80	20	1,5	
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	99	1	1,5	
	10	99	1	1,5	

Continuación tabla

Procedimiento de HPLC	Tiempo	Fase móvil		Flujo (ml/minuto)	Columna
		H <sub>2</sub> O (0,1% FA)	CH <sub>3</sub> CN (0,1% FA)		
A3	0	88	12	1,5	Columna Argilent SB – C18 1,8 µm 3 x 50 mm
	0,25	70	30	1,5	
	0,3	60	40	1,5	
	1,19	5	95	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
B3	0	60	40	1,5	Columna Argilent Eclipse C8 1,8 µm 3 x 50 mm
	1,19	15	85	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
C3	0	95	5	1,5	Columna Argilent SB-AQ 1,8 µm 3 x 50 mm
	0,25	50	50	1,5	
	0,3	70	30	1,5	
	1,3	10	90	1,5	
D3	0	95	5	1,5	Columna Argilent SB – C18 1,8 µm 3 x 50 mm
	3,8	10	90	1,5	
	4,5	0	100	1,5	
Procedimiento de HPLC	Tiempo	Fase móvil		Flujo (ml/minuto)	Columna
		95% H <sub>2</sub> O + 5% H <sub>3</sub> CN (0,05% Ácido fórmico)	CH <sub>3</sub> CN (0,05% Ácido fórmico)		
E	0	90	100	0,8	BEH 2,1 x 50 mm C18, 1,7 µm de diámetro de partícula
	1,19	5	95	0,8	
	1,7	5	95	0,8	

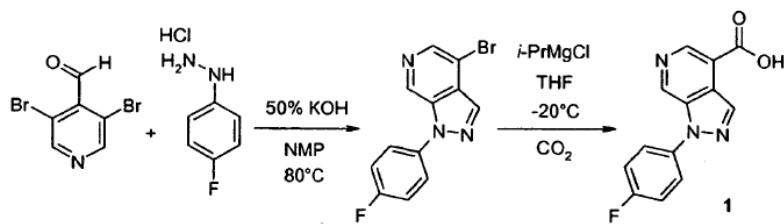
## Síntesis de intermediarios

5  
La síntesis de los intermediarios de heteroaril-ciclopropilamina o de sus correspondientes formas de sales, se encuentra descrita en la solicitud de patente internacional WO 2009/070485 A1:



## Ejemplo 1:

## Síntesis del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (1)



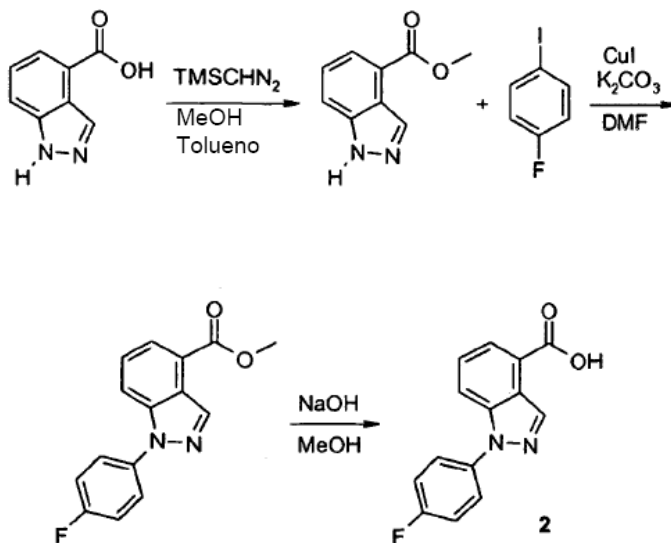


A un matraz de 1 l de capacidad, se le cargan 3,5-dibromopiridin-4-carboxaldehído (50,0 g, 189 mmol, 1,0 equivalente) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (31,0 g, 191 mmol, 1,01 equivalente). A continuación, se procede a cargar SeNMP (250 ml) y la suspensión resultante, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente, se prepara una solución de KOH acuoso, a partir de gránulos de KOH al 85% (27,4 g, 415 mmol, 2,2 equivalentes) y agua (27,4 ml) y, esta solución de KOH, se carga en la mezcla de reacción. Este lote, se calienta a una temperatura de 80°C, y se mantiene a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 30-60 minutos. A continuación, se procede a cargar agua (250 ml), a una temperatura de 80°C, y la suspensión resultante, se enfría a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4-16 horas. La suspensión, se filtra, el sólido se lava con agua, y se seca en un horno, bajo la acción del vacío, para proporcionar la 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, como un sólido.

En un matraz de un 1 litro de capacidad, se carga 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (50,0 g, 171 mmol, 1 equivalente) y THF (300 ml). La suspensión se enfría, a una temperatura de -20°C. A continuación, se procede a cargar una solución de *i*-PrMgCl (128,2 ml, 256,4 mmol, 2,0 M en THF, 1,5 equivalentes), a una tasa apropiada como para mantener la temperatura a un valor por debajo de -10°C. La reacción, se mantiene a una temperatura se mantiene a una temperatura de -10°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procede a hacer burbujear gas de CO<sub>2</sub>, en la mezcla de reacción, hasta que la temperatura incrementa su valor pico, y la temperatura, empieza a descender. A continuación, la temperatura, se ajusta a un valor de 22°C, y se añade *i*-PrOAc (325 ml). Se prepara una solución de HCl acuoso, a partir de HCl (55 ml) y agua (195 ml). Aproximadamente 10 ml de esta solución de HCl, se cargan en la mezcla de reacción, para lograr un valor pH de 6-7. Se procede, a continuación, a calentar la mezcla, a una temperatura de 55°C, y se cargan los restantes ~240 ml de la solución de HCl. La reacción, se enfría, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 1 hora, ésta se mantiene a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se filtra. El sólido, se lava con agua y *i*-PrOAc, y se seca en un horno, bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

## Ejemplo 2:

### Síntesis del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico (2)



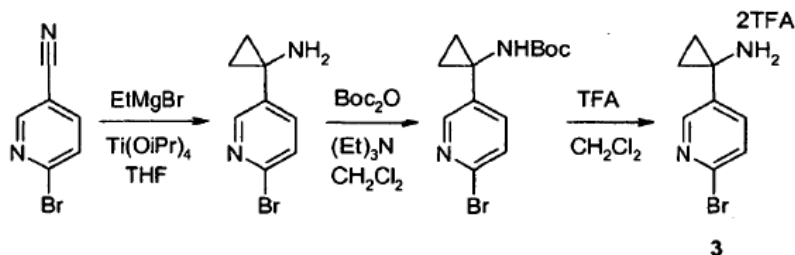
Se procede a suspender el ácido indazol-4-carboxílico (2,00 g, 12,3 mmol) en metanol (20 ml) y tolueno (30 ml), a la temperatura ambiente. A continuación, se añade, lentamente, una solución 2M de trimetilsilildiazometano (12 ml, 24 mmol) en tolueno y, la mezcla, se agita a la temperatura ambiente, hasta que, la solución, adquiere una tonalidad amarilla. La reacción, se interrumpe, extinguiéndola con ácido acético concentrado (5 ml) y, el disolvente, se elimina, bajo la acción del vacío. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-30% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el éster metílico del ácido 1H-indazol-4-carboxílico.

Se procede a cargar una mezcla de éster metílico del ácido 1H-indazol-4-carboxílico (5,0 g, 28 mmol), yoduro de cobre (5,7 g, 3,0 mmol), carbonato potásico (4,15 g, 30,0 mmol) y 4-fluoroyodobenceno (3,47 g, 30,0 mmol), en un tubo hermetizado, a la temperatura ambiente. A continuación, se procede a evacuar el tubo, y éste se vuelve a cargar, con argón y a éste, se le añade dimetilformamida (20 ml), mediante *rac*-*trans*-*N,N*-dimetilciclohexane-1,2-diamina (0,93 g, 6,5 mmol). La solución, se agita a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, ésta se enfría a la temperatura ambiente, y se diluye con agua (50 ml) y acetato de etilo (80 ml). Se separa la capa orgánica, ésta se lava con agua (30 ml), y se seca, sobre sulfato sódico. El producto crudo, se filtra, se concentra y se purifica, mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de del 0-30% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico.

A una solución agitada del éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (2,0 g, 7,4 mmol) en agua (20 ml) y metanol (20 ml), se le añade una solución de hidróxido sódico 2N (10 ml). La solución, se calienta a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución, se enfría a la temperatura ambiente y se acidifica a un valor pH de 3-4, con HCl acuoso 1N. La mezcla se filtra y, el sólido resultante, se lava con MeOH (30 ml) y se seca, para proporcionar el ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico

### Ejemplo 3:

#### Síntesis de la sal del ácido 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilaminobistrifluoroacético (3)



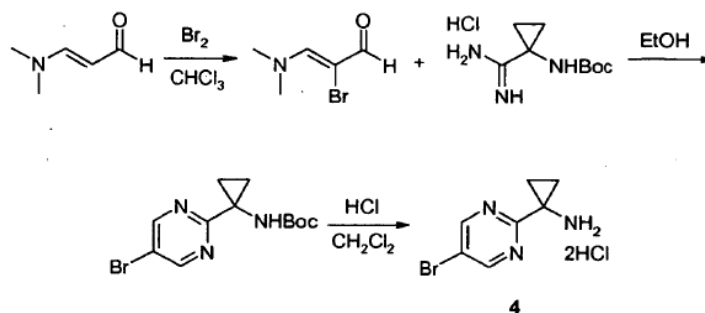
Se procede a cargar un matraz de fondo redondeado, de 2 l de capacidad, equipado con un agitador mecánico, y secado en un horno, con THF anhidro (750 ml), seguido de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (72,8 ml, 246 mmol) bajo atmósfera de Ar. La solución, se purga, bajo la acción de Ar, y ésta se calienta, a una temperatura de 50°C. A la mezcla, se le añade bromo-nicotinonitrilo (30,0 g, 164 mmol), seguido de la adición, mediante procedimiento de goteo, (en un transcurso de tiempo de 40 minutos) de una solución 1M de bromuro de etilmagnesio en THF (410 ml, 410 mmol). La reacción se deja en régimen de agitación, a una temperatura de 50°C. Después de un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, y se añade una solución acuosa 3M de HCl (aproximadamente 350 ml). La mezcla, se transfiere a un embudo de separación y ésta se lava con éter etílico (3 x 500 ml). La capa acuosa, se deja en reposo, durante el transcurso de toda la noche. Se procede, a continuación, a basificar la capa acuosa, a un valor pH 10, con una solución acuosa 2M de NaOH. La solución, se diluye con EtOAc (500 ml) y la solución resultante, se agita, de una forma vigorosa, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. La solución, se deja en reposo, mientras que, las capas, se separan lentamente. La capa orgánica, se decanta, y procede a repetir, dos veces, el mismo proceso de extracción. Las capas orgánicas, se combinan, se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentran, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite. El aceite crudo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente del 0-10% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , para proporcionar la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina como un aceite, el cual cristaliza lentamente ( $\text{ES}^+ m/z$  213,3, 215,3).

La 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina (1,16 g, 4,60 mmol), se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Se procede, a continuación, a añadir  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,78 ml, 5,6 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,11 g, 5,10 mmol), de una forma secuencial y, la reacción, se agita a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 20 horas, la reacción, se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y agua (20 ml) y, las capas, se separan. La capa acuosa, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Las capas combinadas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran, y se concentran, para proporcionar el éster tert.-butílico del ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-carbámico, como un sólido.

Se procede a disolver el éster tert.-butílico del ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-carbámico (0,800 g, 2,55 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Se añade TFA (5 ml), mediante procedimiento de goteo. Después de un transcurso de tiempo de 4 horas, la reacción, se concentra, mediante la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite ( $\text{ES}^+ m/z$  213,1, 215,1).

### Ejemplo 4:

#### Síntesis del diclorhidrato de 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropilamina (4)



Se procede a disolver 3-dimetilamino-propenal (50 ml, 500 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (400 ml), a la temperatura ambiente. A continuación, se añade bromo (25,7 ml, 0,500 mol) puro, *vía jeringa*, en un transcurso de tiempo de 5 minutos. Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, la reacción, se vierte en una mezcla de 200 ml de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso, saturado, y 200 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, saturado y, la mezcla, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentran, para proporcionar un sólido. El sólido, se disuelve en EtOAc (200 ml), los materiales insolubles, se separan mediante filtrado, el filtrado se concentra, mediante la acción del vacío, y el sólido resultante, se lava, con una solución de EtOAc en hexano al 50%, para proporcionar el 3-dimetilamino-2-bromo-propenal, como un sólido (ES+ *m/z* 178,28).

Se procede a añadir clorhidrato del éster tert.-butílico del ácido (1-carbamimidoil-ciclopropil)-carbámico (1,0 g, 4,2 mmol) (preparado en concordancia con el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 2009/070485 A1) y 3-dimetilamino-2-bromo-propenal (1,1 g, 6,4 mmol), a EtOH (2 ml) en un tubo de presión. El vaso de reacción, se obturar y, la mezcla, se calienta, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente, y se añade metanol (20 ml). El sólido resultante, se filtra y, el filtrado, se concentra, mediante la acción del vacío. El residuo, se disuelve con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y, los sólidos, se filtran. El filtrado se concentra y, el residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, mediante la utilización de un gradiente del 0-50% de EtOAc en hexano, para proporcionar el éster tert.-butílico del ácido [1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico, como un sólido.

Se procede a disolver el éster tert.-butílico del ácido [1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (1,18 g, 3,76 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), a la temperatura ambiente. A continuación, se añade una solución 4M de HCl en dioxano (9,4 ml, 38 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 2 horas, se eliminan los disolvente, mediante una corriente de  $\text{N}_2$ , para proporcionar compuesto del epígrafe, crudo, como un sólido, el cual se utiliza, sin ninguna purificación (ES+ *m/z* 216,3).

#### Ejemplo 5:

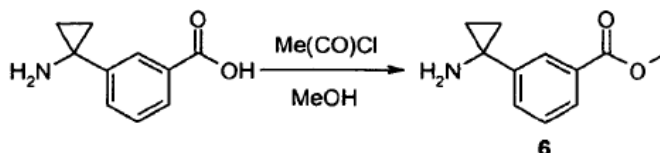
##### Síntesis del éster tert.-butílico del ácido [1-(5-yodo-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico (5)



A una solución del éster tert.-butílico del ácido (1-furan-2-il-ciclopropil)-carbámico (4,30 g, 19,3 mmol) (preparado en concordancia con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 2009/070485 A1) en DMF anhidra (77 ml), a la temperatura ambiente, se le añade *N*-yodosuccinimida sólida (4,77 g, 21,2 mmol) en una porción. Después de un transcurso de tiempo de 2,5 horas, la reacción, se diluye con una solución saturada, acuosa, de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (75 ml), agua (75 ml), y éter etílico (100 ml). Las fases, se separan y, la capa acuosa, se extrae con éter etílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y éstas se concentran. El sólido resultante, se tritura con hexano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una materia en polvo (ES+ *m/z* 350,5).

#### Ejemplo 6:

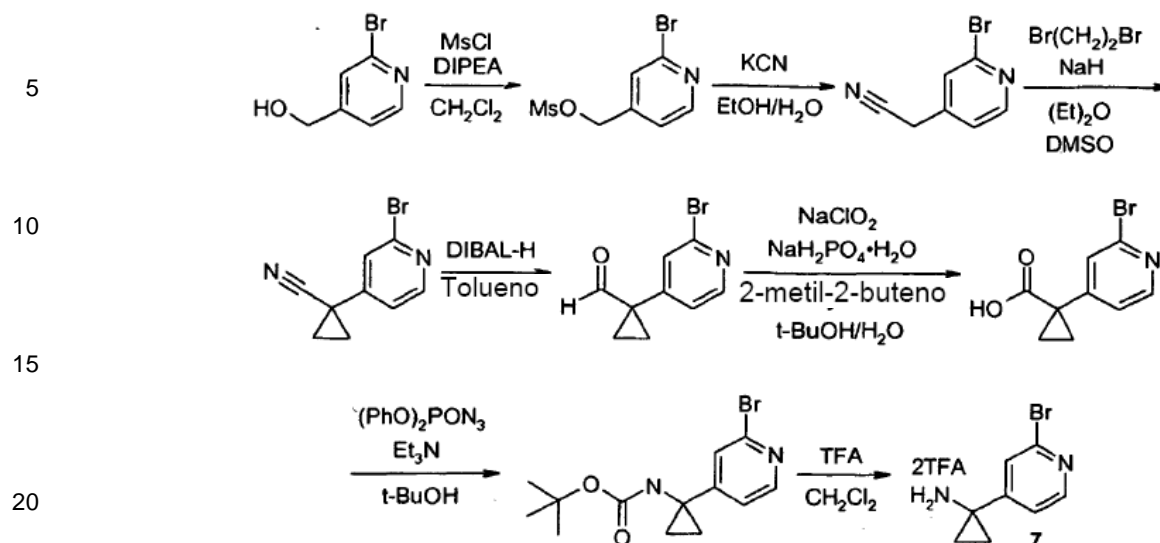
##### Síntesis del éster metílico del ácido 3-(1-amino-ciclopropil)-benzóico (6)



Se procede a añadir cloruro de acetilo (0,600 ml, 8,46 mmol) a metanol (15 ml) a una temperatura de 0°C y, la solución, se calienta a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, se añade ácido 3-aminociclopropil benzóico (0,500 g, 2,82 mmol) y, la mezcla de reacción, se calienta, a reflujo. Después de un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla se concentra, a una temperatura de 65°C, bajo una corriente de nitrógeno. El residuo, se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso, saturado (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran, para proporcionar el producto crudo del epígrafe, el cual se utiliza sin ninguna purificación.

#### Ejemplo 7:

## Síntesis de la sal del ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropilaminotrifluoroacético (7)



25

30

A una solución agitada de (2-bromo-piridin-4-il)-metanol (3,00 g, 16,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina, (8,3 ml, 48 mmol) en diclorometano (30 ml), una temperatura de 0°C, se le añade cloruro de metanosulfonilo (1,30 ml, 16,8 mmol). La mezcla resultante, se calienta a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la mezcla, se diluye con diclorometano (20 ml) y se lava con cloruro amónico acuoso, saturado (3x10 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (10 ml), salmuera (10 ml), ésta se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, para proporcionar crudo el éster 2-bromo-piridin-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico, el cual se utiliza sin ninguna purificación.

35

Se procede a añadir el éster del ácido 2-bromo-piridin-4-ilmetilmetanosulfónico (4,24 g, 15,9 mmol) a una solución agitada de cianuro potásico (1,02 g, 15,1 mmol) en una mezcla de etanol (30 ml) y agua (6 ml), a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 72 horas, se procede a añadir acetato de etilo (80 ml) y bicarbonato sódico acuoso, saturado (40 ml) y, las fases, se separan. La capa orgánica, se lava con agua (3 x 40 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El residuo resultante, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de del 0-60% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar (2-bromopiridin-4-il)-acetonitrilo (ES+ m/z 197,41; 199,40).

40

45

Se procede a añadir una solución de (2-bromo-piridin-4-il)-acetonitrilo (1,20 g, 6,09 mmol) y el 1,2-dibromoetano (0,663 ml, 7,61 mmol) en una mezcla de Et<sub>2</sub>O seco (5 ml) y DMSO seco (1 ml), a una suspensión de NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 585 mg, 14,6 mmol) en DMSO seco (10 ml) al mismo tiempo que se controla la exotermia resultante, exotermia procediendo a enfriar en un baño de agua y, la mezcla resultante, se agita a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, se procede a añadir agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) las fases se separan y, la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, y éstas se concentran. El residuo, se purifica sobre SiO<sub>2</sub>, eluyendo con un gradiente del 0-60% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropanocarbonitrilo, como un sólido (ES+ m/z 223,36; 225,39).

50

55

A una solución de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropanocarbonitrilo (1,16 g, 5,20 mmol) en tolueno (30 ml), se le añade DIBAL-H (10,4 ml, 1M en tolueno) a una temperatura de -78°C. La mezcla se agita, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de -78°C y se calienta a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora se añade acetato de etilo (30 ml), seguido de una solución acuosa 1M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 ml). Las fases, se separan y, la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran, para proporcionar el 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropanocarbaldehído crudo (ES+ m/z 226,48; 228,47), el cual se utiliza sin ninguna purificación.

60

65

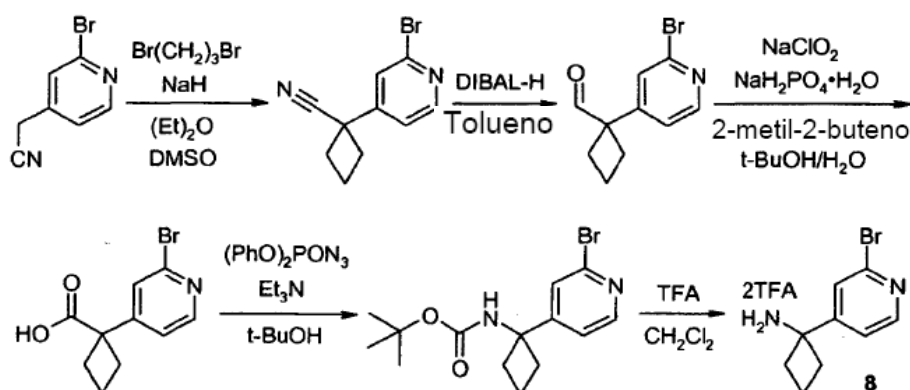
Se procede a añadir una solución de clorito sódico (368 mg, 3,26 mmol) y dihidrógenofosfato sódico monohidratado (449 mg, 3,26 mmol) en 5 ml de agua, mediante procedimiento de goteo, a una solución de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropanocarbaldehído crudo (566 mg, 2,50 mmol) y 2- metil-2-buteno (1,73 ml, 16,3 mmol) en tert.-butanol (12 ml) y, la mezcla reacción resultante, se agita a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, la mezcla se concentra, mediante la acción del vacío, se acidifica a un valor pH 2, con una solución acuosa 1M de HCl, se diluye con salmuera (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). las capas orgánicas combinadas, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran, y estas se concentran, para proporcionar el ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropanocarboxílico crudo, el cual se utiliza sin ninguna purificación.

Se procede a añadir, a una solución del ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarboxílico, crudo (0,350 g, 1,45 mmol) en *tert.*-butanol (7 ml), en un recipiente a presión, difenilfosforilazida (0,312 ml, 1,45 mmol) y trietilamina (0,202 ml, 1,45 mmol). El tubo, se sella y, la mezcla de reacción, se agita, a una temperatura de 90°C. Después de un transcurso de tiempo de 4 horas, el recipiente a presión, se enfría en un en un baño de hielo, se deja escapar la presión, y se abre. La mezcla de reacción se concentra, mediante la acción del vacío,. El residuo resultante, se disuelve en acetato de etilo (70 ml), se lava con cloruro amónico acuoso, saturado (70 ml) y bicarbonato sódico acuoso, saturado (70 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-50% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el éster *tert.*-butílico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-carbámico.

A una solución agitada del éster *tert.*-butílico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-carbámico (0,160 g, 0,511 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añade ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol), a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, la mezcla de reacción, se concentra, mediante la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, crudo, (ES+ m/z 213,49, 215,40), como un aceite, el cual se utiliza sin ninguna purificación.

### Ejemplo 8:

#### Síntesis de la sal del ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutilaminotrifluoroacético (8)



El 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanecarbonitrilo, se prepara a partir del (2-bromo-piridin-4-il)-acetoneitrilo (1,50 g, 7,61 mmol) en concordancia con el procedimiento de cicloalquilación, descrito en el Ejemplo 7 mediante la utilización de 1,3-dibromopropano en lugar de 1,2-dibromoetano.

El 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanecarbaldeído, se prepara a partir del 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanecarbonitrilo (1,26 g, 5,20 mmol), en concordancia con el procedimiento de DIBAL-H, descrito en el Ejemplo 7.

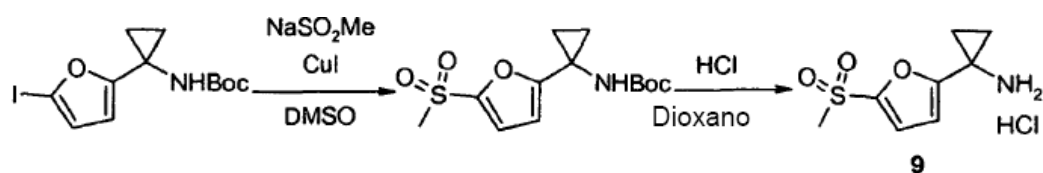
El ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanecarboxílico (ES+ m/z 256,40, 258,38), se prepara a partir del 1-(2-bromopiridin-4-il)-ciclobutanecarbaldeído (532 mg, 2,22 mmol), en concordancia con procedimiento de oxidación descrito en el Ejemplo 7.

El éster *tert.*-butílico del ácido 1-(2-Bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-carbámico (ES+ m/z 327,54, 329,46), se prepara a partir del ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanecarboxílico (0,100 g, 0,390 mmol), en concordancia con el procedimiento de reestructuración de Curtius, descrito en el Ejemplo 7, mediante la utilización de una temperatura de reacción de 100°C.

El compuesto del epígrafe, (ES+ m/z 227,30, 229,27), se prepara a partir del éster *tert.*-butílico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-carbámico (82,0 mg, 0,262 mmol) en concordancia con el procedimiento de Boc-desprotección descrito en Ejemplo 7.

### Ejemplo 9:

#### Síntesis de la sal de clorhidrato de 1-(5-metanosulfonyl-furan-2-il)-ciclopropilamina (9)

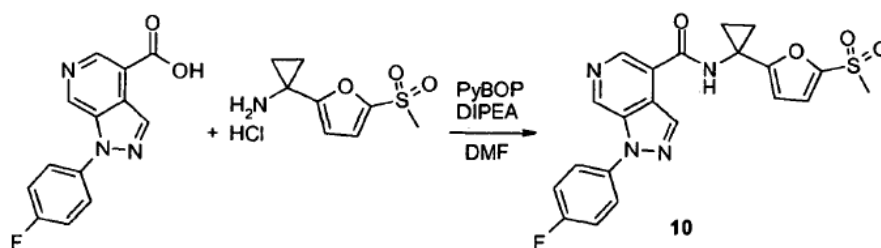


El éster tert.-butílico del ácido [1-(5-metanosulfonyl-furan-2-yl)-ciclopropil]-carbámico, se prepara a partir del éster tert.-butílico del ácido [1-(5-yodo-furan-2-yl)-ciclopropil]-carbámico (0,500 g, 1,43 mmol), en concordancia con el procedimiento de acoplamiento mediatizado mediante yoduro de cobre (I), descrito en el Ejemplo 19; no obstante, se utiliza metanosulfonato sódico, como acompañante de acoplamiento, en lugar de 3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfonato sódico.

El éster tert.-butílico del ácido [1-(5-metanosulfonyl-furan-2-yl)-ciclopropil]-carbámico (0,430 g, 1,42 mmol), se disuelve en una solución 4M de HCl en dioxano (5,0 ml, 20 mmol), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla, se evapora bajo una corriente de nitrógeno. The resultante sólido aceitoso, se suspende en acetato de etilo (5 ml), se procede a añadir éter etílico (25 ml) y, la mezcla, se filtra, para proporcionar el producto crudo del epígrafe, como un sólido, el cual se utiliza sin ninguna purificación.

### Síntesis de los Compuestos de la fórmula I

#### Ejemplo 10: Síntesis de la [1-(5-metanosulfonyl-furan-2-yl)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (10)

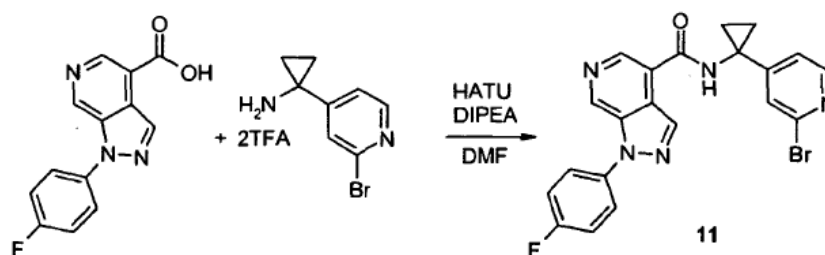


A una mezcla agitada del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (0,310 g, 1,21 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,630 ml, 3,62 mmol) y sal de clorhidrato de 1-(5-metanosulfonyl-furan-2-yl)-ciclopropilamina (364 mg, 1,53 mmol) en DMF (30 ml), se le añade hexafluorofosfato (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (0,650 g, 1,25 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, la mezcla, se diluye con cloruro amónico acuoso, saturado (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-100% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

El siguiente compuesto, se prepara mediante la utilización del procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 10; no obstante, la *N,N*-diisopropiletilamina, se reemplaza con trietilamina:

[1-(5-bromo-pirimidin-2-yl)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico.

#### Ejemplo 11: Síntesis de la [1-(2-bromo-piridin-4-yl)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (11)

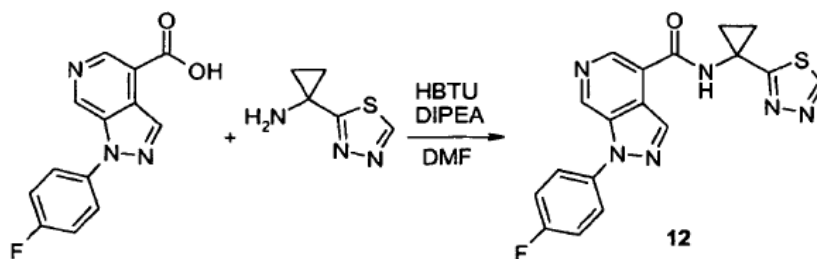


A una mezcla de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (0,120 g, 0,467 mmol) en DMF (2 ml) se le añade HATU (186 mg, 0,490 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añade *N,N*-diisopropiletilamina (325  $\mu$ l, 1,87 mmol) y sal del ácido 1-(2-bromo-piridin-4-yl)-ciclopropilamina-trifluoroacético (223 mg, 0,507 mmol) y, la mezcla de reacción, se convierte en homogénea. Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, la mezcla, se concentra, mediante la acción del vacío, ésta se reconstituye en acetato de etilo (50 ml) y se lava con hidróxido sódico 1N (3 x 50 ml). La capa orgánica, se lava con cloruro amónico acuoso, saturado (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra, y se concentra, bajo la acción del vacío. El residuo, se purifica dos veces, mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

Los siguientes compuestos, se preparan mediante la utilización del procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 11;

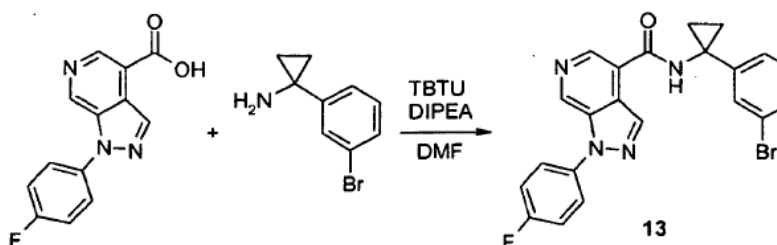
[1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y  
(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

**Ejemplo 12: Síntesis de la (1-(1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (12)**



A una suspensión de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (90,0 mg, 0,350 mmol) en DMF (2 ml), se le añade *N,N*-diisopropiletilamina (243 ml, 1,40 mmol) y HBTU (159 mg, 0,420 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 20 minutos, se procede a añadir una solución de 1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclo-propilamina (51,0 mg, 0,361 mmol) en DMF (1 ml) y, la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se vierte en bicarbonato sódico acuoso, saturado (50 ml), se añade acetato de etilo (30 ml) y, las fases, se separan. La capa acuosa se trata con salmuera y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas, se concentran, bajo la acción del vacío. el material crudo, se purifica, mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

**Ejemplo 13: Síntesis de la [1-(3-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (13)**



A una solución de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (0,500 g, 1,94 mmol), 1-(3-bromofenil)ciclopropanamina (453 mg, 2,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,73 ml, 9,72 mmol) en DMF (18 ml), se le añade TBTU (0,780 g, 2,43 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 2 horas, la mezcla, se concentra, mediante la acción del vacío, se disuelve en acetato de etilo (200 ml), y se lava con hidróxido sódico 2N (3 x 100 ml), cloruro amónico acuoso, saturado (2 x 100 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (100 ml), y salmuera (100 ml). La capa orgánica, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra a través de un tampón de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y se concentran, bajo la acción del vacío. El residuo, se purifica, mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50-70% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar un sólido, el cual se tritura con cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

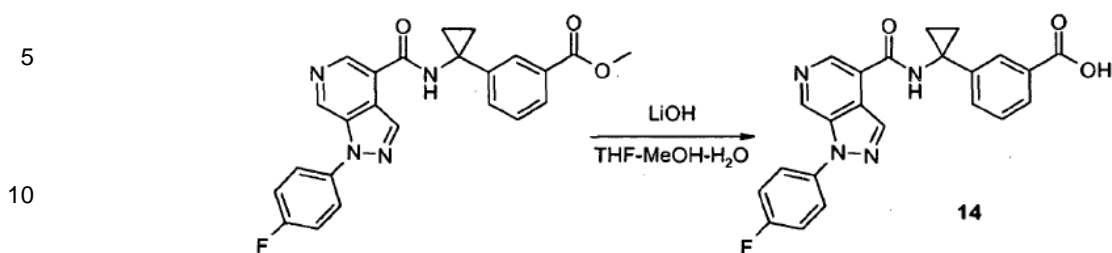
Los siguientes compuestos, se preparan, mediante la utilización del procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 13:

Éster metílico del ácido 3-(1-([1-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico;

[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y

[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico.

**Ejemplo 14:**

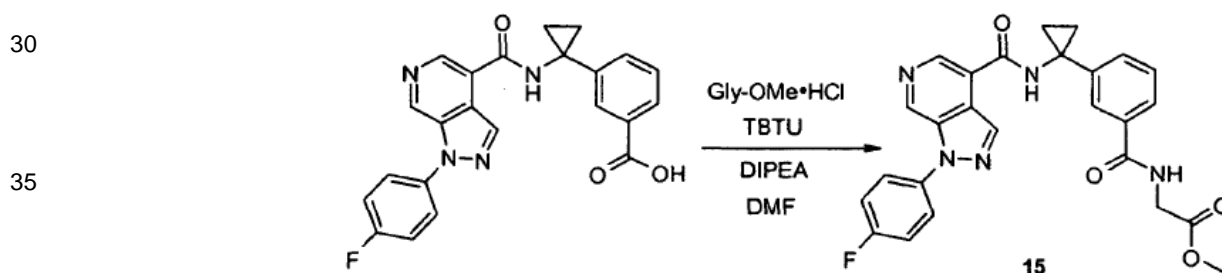
**Síntesis del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico (14)**

15 A una solución del éster metílico del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico (0,650 g, 1,51 mmol) en una mezcla de THF/metanol/ agua (22,5 ml, 3:1:1), se le añade LiOH·H<sub>2</sub>O (253 mg, 6,04 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla de reacción, se neutraliza con acético ácido glacial, y ésta se concentra, bajo la acción del vacío. El residuo, se disuelve en una solución de 20% metanol en cloruro de metileno (100 ml). A continuación, se procede a añadir agua (100 ml) y, la mezcla, se acidifica a un pH 4, con ácido clorhídrico acuoso 2M. Las fases se separan y, la capa acuosa, se extrae con metanol en cloruro de metileno al 20% (9 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y éstas se concentran, a aproximadamente 50 ml. Los sólidos cristalizados resultantes, se filtran, se lavan con metanol frío (3 x 2 ml), y se secan con aire, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

20

**Ejemplo 15:**

25 **Síntesis del éster metílico del ácido [3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoilamino]-acético (15)**



40 A una solución del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico (0,200 g, 0,480 mmol), Gly-OMe·HCl (68,1 mg, 0,543 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (426 µl, 2,40 mmol) en DMF (4,5 ml) se le añade TBTU (192 mg, 0,600 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 4 horas, la mezcla, se concentra, mediante la acción del vacío. El residuo, se disuelve en acetato de etilo (100 ml) y se lava con hidróxido sódico 2N (3 x 50 ml), cloruro amónico acuoso, saturado (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra,. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-8% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar una espuma, la cual se tritura con éter (3 ml), se filtra, se lava con éter frío (3 x 3 ml) y se seca con aire, para proporcionar el compuesto del epígrafe,.

45

50 Los siguientes compuestos, se preparan mediante la utilización del procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 15:

55 Éster metílico del ácido 1-[3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoil-amino]-ciclopropanocarboxílico;

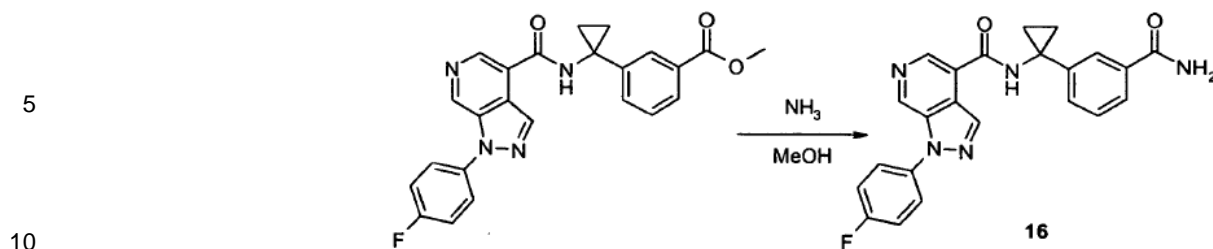
{1-[3-(cianometil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico; y

60 Éster metílico del ácido (S)-2-[3-(1-([1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoilamino]-propiónico.

**Ejemplo 16:**

65 **Síntesis de la [1-(3-carbamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (16)**





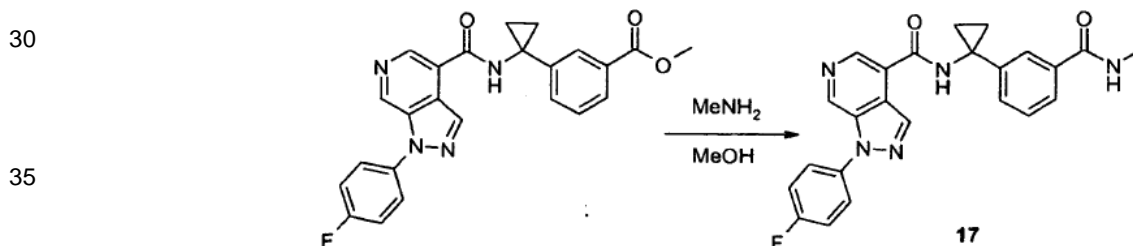
15 Se procede a agitar una solución del éster metílico del ácido 3-(1-((4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil)-amino)-ciclopropil)-benzóico (70,0 mg, 0,163 mmol) en una solución 7M de amoníaco en metanol (1,00 ml, 7,00 mmol), a una temperatura de 120°C, en un tubo a presión, sellado. Después de un transcurso de tiempo de 78 horas, el vaso de reacción, se enfría a la temperatura ambiente, se descomprime y se abre. La mezcla de reacción, se concentra, mediante la acción del vacío, y el residuo resultante, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

20 El siguiente compuesto, se prepara mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 16:

{1-[3-(carbamoilmetil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

25 **Ejemplo 17:**

**Síntesis de la [1-(3-(metilcarbamoil-metil-carbamoil)-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (17)**



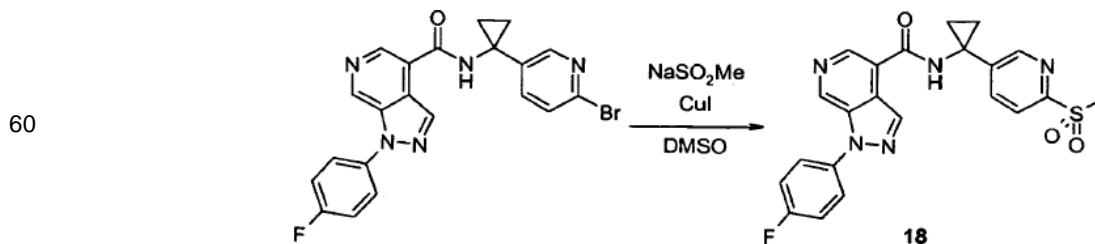
40 Se procede a agitar una mezcla del éster metílico del ácido 3-(1-((4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil)-amino)-ciclopropil)-benzóico (70,0 mg, 0,163 mmol) en una solución 2M de metilamina en metanol (3,0 ml, 6,0 mmol), a una temperatura de 90°C, en un tubo a presión, sellado. Después de un transcurso de tiempo de 18 horas, el vaso de reacción, se enfría a la temperatura ambiente, se descomprime, y se abre. A continuación, la mezcla de reacción, se concentra, mediante la acción del vacío,. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-8% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

45 El siguiente compuesto, se prepara mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 17:

50 {1-[3-(metilcarbamoil-metil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

55 **Ejemplo 18:**

**Síntesis de la [1-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (18)**



Una solución de 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida (72,7 mg, 0,161 mmol), metansulfonato sódico (32,8 mg, 0,321 mmol) y yoduro de cobre (I) (61,2 mg, 0,321 mmol) en DMSO (1 ml) se evacúa y se purga tres veces con argón, y se calienta a una temperatura de 130°C. Después de un transcurso de tiempo de 45 minutos, la reacción, se enfría a la temperatura ambiente y se añade *N,N*-dimetiletildiamina (69 µl, 0,64 mmol). La mezcla, se agita, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se diluye con acetato de etilo (20 ml), y ésta se agita, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. A continuación, se procede a añadir una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (20 ml); la mezcla resultante, se sonifica (se trata mediante ultrasonidos), durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y ésta se diluye con acetato de etilo (100 ml). Las fases, se separan y, la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavan con cloruro amónico acuoso, saturado (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (50 ml), y salmuera (50 ml), éstas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo resultante, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-8% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

Los siguientes compuestos, se preparan mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 18:

[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;

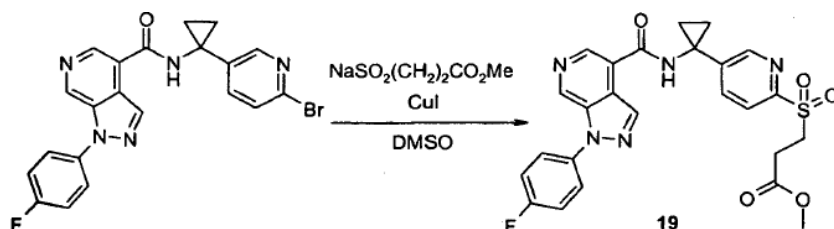
[1-(5-metanosulfonil-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;

[1-(3-metanosulfonilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y

[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

#### Ejemplo 19:

**Síntesis del éster metílico del ácido 3-[5-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-piridin-2-sulfonil]-propiónico (19)**



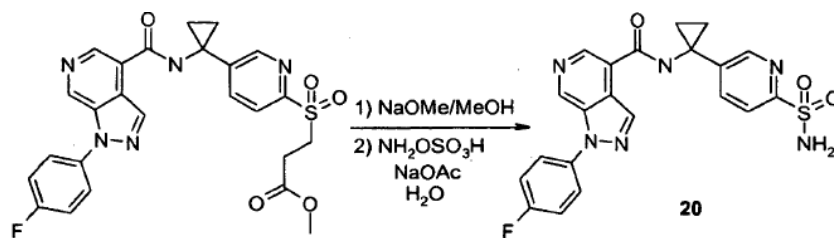
Se procede a colocar una solución de 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida (0,250 g, 0,553 mmol), 3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfonato sódico (289 mg, 1,66 mmol) y yoduro de cobre (I) (316 mg, 1,66 mmol) en DMSO (2 ml), en un tubo de microondas, y se evacúa y se purga tres veces con argón. La mezcla de reacción, se calienta, en un horno microondas, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y ésta se diluye con acetato de etilo (200 ml), se lava con cloruro amónico acuoso, saturado (4 x 100 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El residuo resultante, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 50-100% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

El siguiente compuesto, se prepara mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 19:

Éster metílico del ácido 3-[3-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benceno-sulfonil]-propiónico.

#### Ejemplo 20:

**Síntesis de la [1-(6-sulfamoil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (20)**



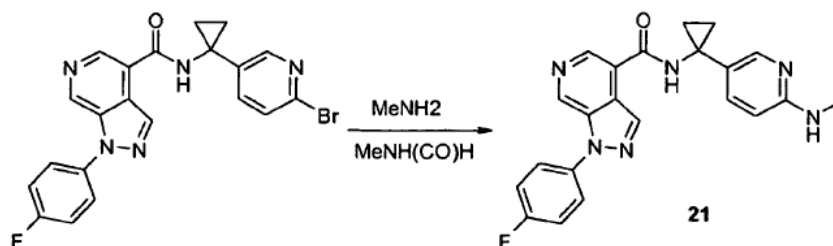
A una solución agitada del éster metílico del ácido 3-[5-(1-[(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil]-piridin-2-sulfonil]-propiónico (153 mg, 0,292 mmol) en DMSO (4 ml), se le añade una solución al 15% de metóxido sódico, de reciente preparación (fresca) (0,110 ml, 0,306 mmol) en metanol. Después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, la mezcla, se emplaza en un baño de agua, y se añade una solución de ácido *N*-hidroxilamina-*O*-sulfónico (661 mg, 5,84 mmol) y acetato sódico (384 mg, 4,68 mmol) en agua (16 ml). A continuación, se procede a retirar el baño de agua y, la mezcla de reacción, se agita a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 60 horas, la mezcla, se diluye con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las fases, se separan y, la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). El pH de las capas orgánicas combinadas, se ajustan a un valor de 7, con bicarbonato sódico acuoso al 10%. La capa orgánica, se lava con agua (3 x 20 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 100% acetato de etilo. El sólido resultante, se tritura con éter (3 veces), se filtra, y éste se seca bajo, la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

El siguiente compuesto, se prepara mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 20:

[1-(3-sulfamoiil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

#### Ejemplo 21:

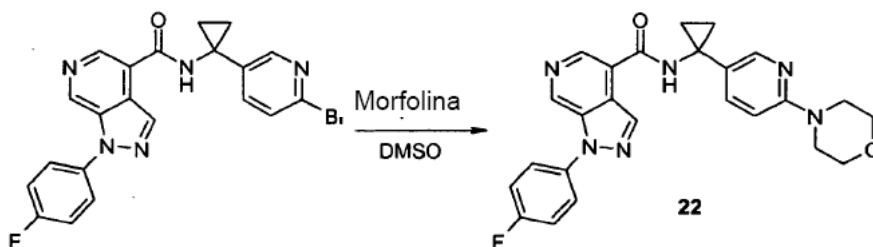
**Síntesis de la [1-(6-metilaminopiridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (21)**



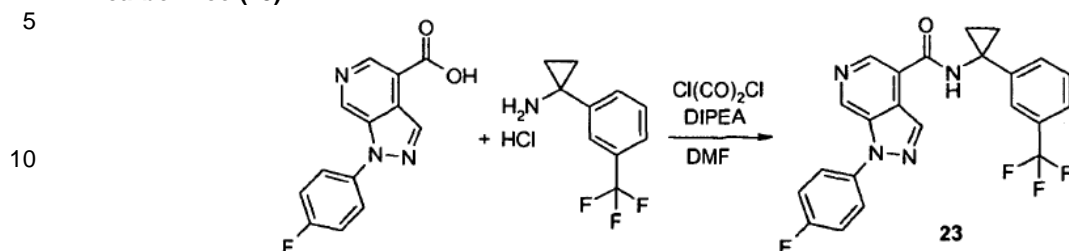
Se procede a calentar un tubo a presión, cargado con [1-(6-bromopiridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (0,200 g, 0,442 mmol), metilamina en etanol al 33% (0,250 ml, 1,99 mmol) en *N*-metilformamida (1 ml) se calienta, a una temperatura de 160°C. Después de un transcurso de tiempo de 36 horas, la reacción, se enfría a la temperatura ambiente, y ésta se diluye con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las fases, se separan, y la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavan con cloruro amónico, saturado (acuoso 3 x 100 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (100 ml), y salmuera (100 ml), y éstas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-15% de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido.

#### Ejemplo 22:

**Síntesis de la [1-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (22)**



Se procede a calentar una solución de [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido (1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico 35 mg, 0,077 mmol) y morfolina (68 µl, 0,77 mmol) en DMSO (1 ml), en un tubo de presión, a una temperatura de 160°C. Después de un transcurso de tiempo de 40 horas, la mezcla, se enfría, a la temperatura ambiente, ésta se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con cloruro amónico acuoso, saturado (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso, saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El sólido resultante, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con gradiente del 0-5% de metanol en diclorometano, para proporcionar un sólido, el cual se tritura con éter (5 ml), se filtra, y se seca, para proporcionar el compuesto del epígrafe,.

**Ejemplo 23:****Síntesis de la [1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (23)**

15 A una suspensión de 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico ácido (40,0 mg, 0,156 mmol) en cloruro de metileno (1 ml), se le añade cloruro de oxalilo (14  $\mu$ l, 0,16 mmol) mediante procedimiento de goteo. Después de un transcurso de tiempo de 10 minutos, Se procede a añadir una gota de *N,N*-dimetilformamida y la suspensión, se agita a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo adicional de 60 minutos, se procede a añadir una porción adicional de cloruro de oxalilo (14  $\mu$ l, 0,16 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida. Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se elimina disolvente, bajo la acción del vacío; el residuo, se suspende en cloruro de metileno (1 ml) y se concentra, bajo la acción del vacío. El continuación, se procede a secar el residuo, bajo la acción del vacío, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, éste se suspende en cloruro de metileno (1 ml) y se añade a una solución de clorhidrato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina (74,1 mg, 0,312 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,080 ml, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (500  $\mu$ l). Después de proceder a agitar a la a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, se interrumpe la reacción, extinguiéndola con metanol (500  $\mu$ l) y ésta se concentra. El residuo, se purifica, mediante HPLC de fase inversa, mediante la utilización de una columna del tipo "Water BEH" (2,1 x 50 mm C 18 1,7  $\mu$ m) y un gradiente del 10-95% de acetonitrilo en agua con un contenido del 0,05% de ácido fórmico, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos, se preparan mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 23:

[1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

35 [1-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

(1-piridin-3-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

40 [1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico ácido;

[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

(1-m-tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

45 [1-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

Ácido 4-(1-{{1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzóico;

50 [1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

(1-p-tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

55 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico ácido (1-fenil-ciclopropil)-amida;

(1-o-tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

60 [1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

[1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

65 [1-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

Éster tert.-butílico del ácido [2-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico;

5 [1-(4-metoxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

[1-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

10 [1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

15 Éster tert.-butílico del ácido [6-(1-[[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-piridin-3-ilmetil]-carbámico;

[1-(4-metoxi-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico; y

20 [1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico ácido.

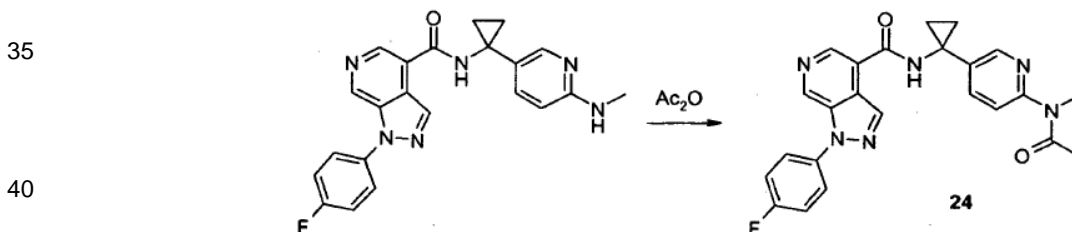
Los siguientes compuestos, se preparan mediante la utilización del procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 23, seguido de Boc-desprotección, en concordancia con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7:

25 [1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico; y

[1-(5-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico.

#### Ejemplo 24:

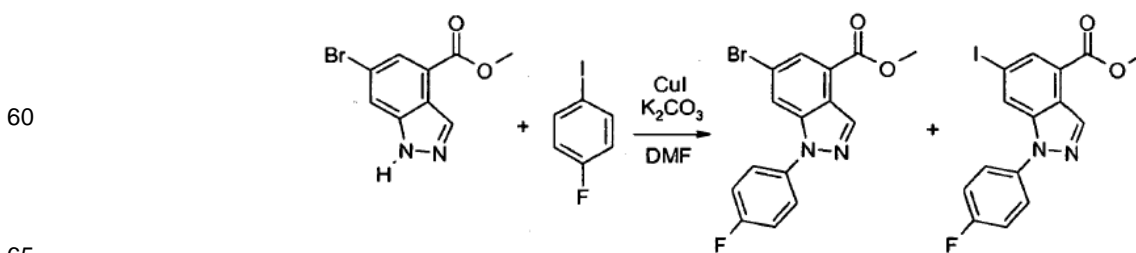
30 **Síntesis de la [1-[6-(acetil-metil-amino)-piridin-3-il]-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (24)**

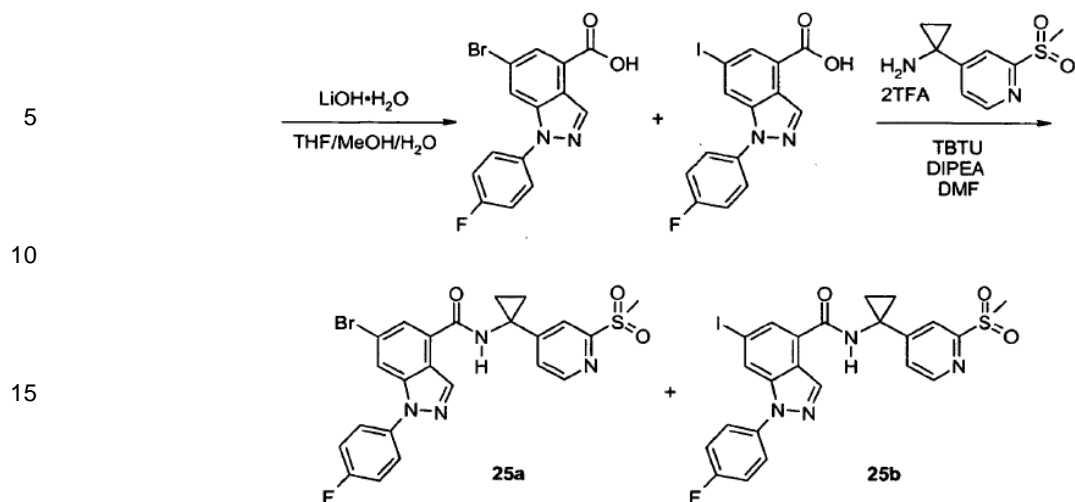


Se procede a calentar una solución de [1-(6-metil-amino-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (40 mg, 0,099 mmol) en anhídrido acético (1 ml), a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la solución, se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 3 ml de una solución 1N de NaOH acuoso, ésta se agita, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, y se extrae con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica, se seca sobre magnesio sulfato, se filtra, y se concentra,. El residuo, se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-10% de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

50 **Ejemplo 25:**

55 **Síntesis de la [1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico (25a), y de la [1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1H-indazol-4-carboxílico (25b)**





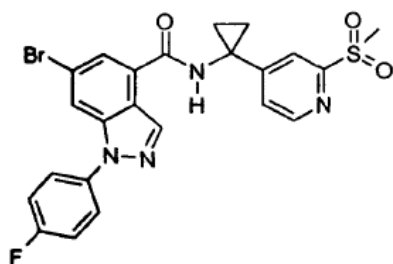
25 Se procede a preparar una mezcla del éster metílico del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y del éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico, a partir del éster metílico del ácido 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxílico (10,0 g, 39,2 mmol), en concordancia con el procedimiento de acoplamiento cruzado mediatizado por cobre, descrito en Ejemplo 2.

25 A una solución de la mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y de éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (500 mg) en THF (12 ml), metanol (4 ml), y agua (4 ml) se le añade LiOH·H<sub>2</sub>O (240 mg, 5,73 mmol). Después de haber procedido a agitar a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, la mezcla de reacción, se neutraliza con 1M HCl, se concentra, y ésta se diluye con una solución al 20% de metanol en diclorometano (100 ml). A continuación, se procede a añadir agua (100 ml) y, el pH de la mezcla, se ajusta a un valor de 4, con HCl 1M. Las fases, se separan y, la capa acuosa, se extrae con una solución al 20% de metanol en diclorometano (9 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y, éstas se concentran, para proporcionar una mezcla de ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico ácido y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico, como un sólido.

40 Los compuesto del epígrafe, se preparan en concordancia con el procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 13, mediante la utilización de una mezcla de ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y ácido 1-(4-fluorofenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (420 mg), y sal del ácido 1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropilaminotrifluoroacético (851 mg, 1,93 mmol), y éstos se purifican mediante HPLC de fase inversa, mediante la utilización de una columna de C18 y un gradiente de acetonitrilo en agua, con un contenido del 0,1% de ácido trifluoroacético. El intermediario consistente en la sal del ácido 1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropilaminotrifluoroacético, se prepara a partir del éster tert.-butílico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-carbámico, en concordancia con el procedimiento de acoplamiento mediatizado por cobre, descrito en la patente internacional WO 2009/134666 (Ejemplo 7), seguido del procedimiento de Boc-desprotección descrito anteriormente, arriba (Ejemplo 3).

#### Ejemplo 26:

50 **Síntesis de la [1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metanosulfonil-1*H*-indazol-4-carboxílico (26)**

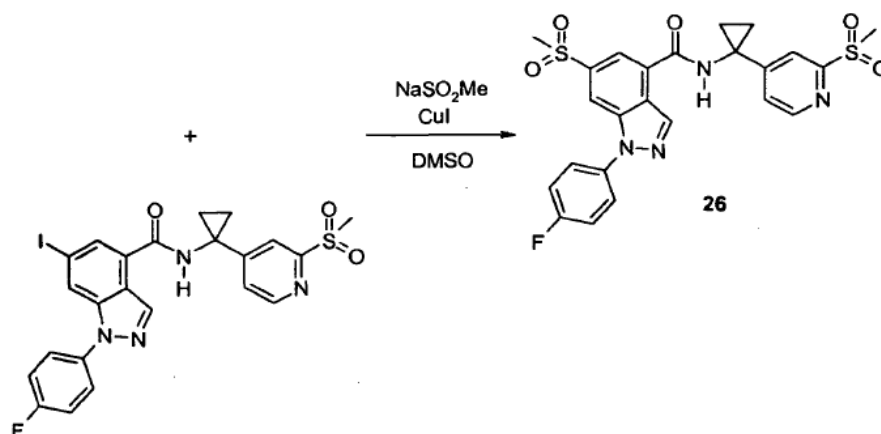


65

5

10

15



20

Se procede a sintetizar el compuesto del epígrafe, en concordancia con el procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 18, a partir de una mezcla de la [1-(2-metanosulfonyl-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y la [1-(2-metanosulfonyl-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (100 mg).

#### Ejemplo 27:

25

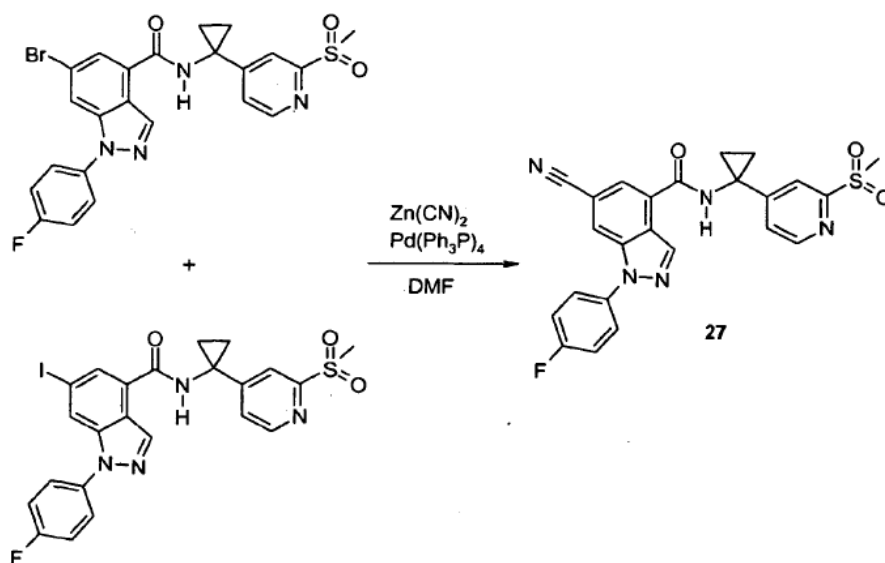
**Síntesis de la [1-(2-metanosulfonyl-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-ciano-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (27)**

30

35

40

45



50

55

A una solución agitada de [1-(2-metanosulfonyl-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico, y [1-(2-metanosulfonyl-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico ácido (150 mg) en DMF (1,0 ml, desgasificada y anhidra), se añade le añade tetrakis(trifenilfosfin)paladio (33 mg, 0,028 mmol) y cianuro de zinc (40 mg, 0,34 mmol). La solución, se evacúa y se purga con Argón (3 veces) y, ésta, se calienta a una temperatura de 120°C. Después de un transcurso de tiempo de 3 horas, mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con cloruro amónico acuoso, saturado (50 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre magnesio sulfato, se filtran, y éstas se concentran. El residuo, se purifica sobre SiO<sub>2</sub>, mediante la utilización de un gradiente del 50-100% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar un sólido, el cual se tritura con éter etílico, para proporcionar el producto del epígrafe.

60

#### VALORACIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Se procede a valorar los compuestos, en cuanto a su capacidad para bloquear la interacción del CCR1 y de la MIP-1 $\alpha$ , en un ensayote función celular, procediendo a medir el flujo de calcio en las células CCR1 transferidas.

Se procede a cultivar células no adherentes compradas en el mercado, de procedencia de la firma Chemicon Corporation (HTS005C), las cuales expresaban, de una forma estable el CCR1 recombinante y la G-alfa-16, en medio RPMI 1640 (Mediatech 10-080-CM) suplementado con 10% FBS, 0,4 mg/ml Geneticina y penicilina /estreptomycin. En el día del ensayo, las células, se cargan con colorante de tinción del tipo "Calcium 4 dye" (Molecular Devices R7448) y con Probenecid (Invitrogen P346400), a razón de 8E5 células/ml, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, éstas se siembran en una placa de cultivo de tejidos, tratados, de 384 pozos, a una densidad de 20.000 células/pozo. A continuación, se procede a añadir el compuesto de ensayo, al pozo, apropiadamente diluido, para conseguir una concentración superior, máxima, de 3.000 nM (diluida por un factor de 4, con 10 dosis en total). La concentración final de DMSO, es del 1%. El tampón es (Invitrogen 14025) con 20 mM HEPES, a un valor pH de 7,4. Las células, se incuban durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 37°C y, después, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. Las placas, se transfieren al HAMAMATSU FDSS6000, en donde, se procede a añadir MIP-1alfa, en 1% BSA, a una concentración final de EC80. Todas las placas, deben leerse en un transcurso de tiempo de 4 horas, en el inicio de la carga del colorante de tinción. Los pozos de +/- MIP-1alfa que contienen DMSO diluido, en lugar del compuesto, sirven como controles. Los datos, se analizaron mediante la utilización de sistema de software informático, del tipo "Activity Base software".

De una forma general, el rango preferido de potencia (IC<sub>50</sub>) de los compuestos, en el ensayo anterior de arriba, es el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 nM hasta 3 mM y, siendo el rango preferido de potencia, de una forma mayormente preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,1 nM hasta 50 mM.

Los compuestos representativos de la presente invención, se han sometido a tests de ensayo, en el ensayo anterior de arriba, y han mostrado tener una actividad como antagonistas de CCR1, representando, ello, otra forma de presentación de la presente invención.

**Tabla 2**

Nombre	CCR1 IC50 (nM)
(1-1,3,4-tiadiazol-2-ilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	265
[1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	19
1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico ácido [1-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida	7
(1-piridin-4-ilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	18
[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	0,5
[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	2
[1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	45
[1-(5-metanosulfonilpirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	14



Tabla 2 (continuación 1)

Nombre	CCR1 IC50 (nM)
[1-(5-metanosulfonil-furan-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido -(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	4
Éster metílico del ácido 3-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzóico	11
Ácido 3-(1-[[1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzóico	27
[1-(3-metilcarbamoilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	2
Éster metílico del ácido 1-[3-(1-[[1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzoilamino]-ciclopropancarboxílico	98
{1-[3-(cianometilcarbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	35
Éster metílico del ácido [3-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzoilamino]-acético	5
Éster metílico del ácido (S)-2-[3-(1-[[1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzoilamino]-propiónico	80
ácido [1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	0,4
[1-(3-metoxifenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	5
[1-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	3
(1-piridin-3-ilciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	88
[1-(4-metoxifenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	17
[1-(4-fluorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	75
1- <i>m</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	26
[1-(3-clorofenil)-ciclopropil]-amida 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	3

Tabla 2 (continuación 2)

Nombre	CCR1 IC50 (nM)
Ácido 4-(1-([1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzóico	<b>69</b>
[1-(3-fluorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	13
[1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>10</b>
(1- <i>p</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>14</b>
(1-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	<b>109</b>
(1- <i>o</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>61</b>
[1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>11</b>
[1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	<b>61</b>
[1-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>99</b>
Éster tert.-butílico del ácido [2-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico	<b>285</b>
[1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>290</b>
[1-(4-metoxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>31</b>
[1-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	17
[1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>9</b>
[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>2</b>
[1-(4-bromofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	4

Tabla 2 (continuación 3)

Nombre	CCR1 IC50 (nM)
Éster tert.-butílico del ácido [6-(1-([1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-piridin-3-ilmetil]-carbámico	<b>81</b>
[1-(5-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>705</b>
{1-[3-(carbamoilmetilcarbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	74
{1-[3-(metilcarbamoilmetilcarbamoil)-fenil]-ciclopropil} -amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>78</b>
[1-(3-bromofenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>1</b>
Éster metílico del ácido 3-[3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-bencenosulfonil]-propiónico	<b>17</b>
[1-(3-metanosulfonilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>1</b>
[1-(3-carbamoilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>40</b>
Éster metílico del ácido 3-[5-(1-([1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-piridin-2-sulfonil]-propiónico	<b>10</b>
[1-(6-metilamino-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>28</b>
[1-(6-sulfamoil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>5</b>
1-(3-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>3</b>
[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>3</b>
[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico ácido	<b>2</b>
[1-(4-metoxifenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	<b>51</b>

Tabla 2 (continuación 4)

Nombre	CCR1 IC50 (nM)
[1-(4-fluorofenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	62
[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	6
[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	4
{1-[6-(acetil-metilamino)-piridin-3-il]-ciclopropil} -amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-4-carboxílico	20
[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	2
[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	13
ácido [1-(2-metanosulfonilpiridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metanosulfonil-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	7
[1-(2-metanosulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-Ciano-1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	0,1

## 5 PROCEDIMIENTO DE USO

Los compuestos de la presente invención, son antagonistas efectivos de las interacciones entre el CCR1 y los ligandos de quimocina y, así, de este modo, inhiben la actividad mediatizada por CCR1. Así, por lo tanto, en una forma de presentación de la presente invención, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de desórdenes o trastornos autoinmunes, mediante la utilización de los compuestos de la presente invención. En otra forma de presentación, se proporcionan procedimientos para tratar trastornos o desórdenes inflamatorios, mediante la utilización de compuestos de la presente invención.

Sin pretender ligarlo a ninguna teoría, mediante la antagonización de las interacciones entre el CCR1 y sus ligandos de quimocina, los compuestos, bloquean la quimiotaxis de las células pro-inflamatorias, incluyendo a los monocitos, las células dendríticas macrófagas, los eosinófilos y las células T, (células TH1) y otras células positivas de CCR1, en los tejidos inflamados, mejorando, con ello, la inflamación crónica asociada con las enfermedades autoinmunes. Así, de este modo, la inhibición de la actividad CCR1, es un medio atractivo para prevenir y tratar una variedad de desórdenes o trastornos autoinmunes, incluyendo a las enfermedades inflamatorias, la enfermedades autoinmunes, el rechazo de los trasplantes de órganos (Horuk et al. (2001) JBC 276, página 4199) y de la medula ósea, y otros desórdenes o trastornos asociados con la afluencia de las células pro-inflamatorias. Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse para prevenir o tratar la inflamación aguda o crónica, las alergias, la dermatitis por contacto, la psoriasis, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple, la diabetes del tipo 1, la enfermedad inflamatoria del intestino, el síndrome de Guillain-Barre, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad del injerto versus huésped (y otras formas de rechazo de órgano y de medula ósea), la enfermedad de Alzheimer (Halks-Miller et al. (2003) Ann Neurol. 54 página 638), *Asthma* (Jouber et al. (2008) J. Immun 180 página 1268), la enfermedad crónica del riñón (Topham et al. (1999) J. Clin. Invest. 104 p. 1549), sepsis (septicaemia) (He et al. (2007) Am J. Physio 292 página G1173), la miocarditis autoinmune (Futamats et al. (2006) J Mol Cell

Cardiology 40 página 853), el mieloma múltiple (Blood (2001) 97 páginas 3349-3353), COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14 páginas 785-796) y el lupus eritematoso sistémico. De una forma particular, los compuestos, pueden utilizarse para tratar la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple. Otros trastornos o desórdenes asociados con el tráfico de las células pro-inflamatorias, serán evidentes, para aquéllas personas expertas en el arte de la técnica especializada, y éstas pueden también tratarse, mediante los compuestos y las composiciones de la presente invención.

Para el tratamiento de las enfermedades y condiciones anteriormente descritas, arriba, una dosis terapéuticamente efectiva, será, generalmente, la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,01 mg/kg hasta los aproximadamente 20 mg/kg, de peso corporal, por dosis. Así, por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg de peso, la dosificación a suministrar, será la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,7 mg hasta los aproximadamente 7000 mg, por dosificación, de un compuesto de la invención, siendo ésta, de una forma preferible, la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 7,0 mg hasta los aproximadamente 1400 mg, por dosificación. Puede requerirse un cierto grado de rutina en la optimización de la dosis, con objeto de determinar el nivel y patrón de dosificación óptimos. El ingrediente activo, puede administrarse de 1 a veces al día.

#### **Administración general y composiciones farmacéuticas.**

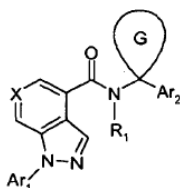
Cuando se utilizan como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención, se administran, típicamente, en forma de una composición farmacéutica. Tales tipos de composiciones, pueden prepararse mediante la utilización de procedimientos que son bien conocidos en el arte de la técnica farmacéutica, y comprenden, por lo menos, un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también administrarse solos, o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los compuestos de la invención, que facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen, en ciertas formas de presentación, que proporcionan una disolución o dispersión incrementada, que proporcionan una actividad antagonista incrementada, que proporcionan una terapia adjunta, y por el estilo. Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse por sí solos, o conjuntamente con otras sustancias activas en concordancia con la invención, de una forma opcional, también conjuntamente con otras sustancias farmacológicamente activas. De una forma general, los compuestos de la presente invención, se suministran en una cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente efectiva, pero, no obstante, éstos pueden también administrarse en cantidades menores, para propósitos de diagnósticos o para otros diagnósticos.

La administración de los compuestos de la presente invención, en forma pura, o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo mediante la utilización de los modos de administración de composiciones farmacéuticas. Así, por lo tanto, la administración, puede ser, por ejemplo, oralmente, bucalmente (como, por ejemplo, sublingualmente), nasalmente, parenteralmente, tópicamente, transdérmicamente, vaginalmente, ó rectalmente, en forma de un sólido, en forma de un semisólido, en forma de una materia en polvo liofilizada, o en formas de dosificación líquida, tales como, por ejemplo, en forma de tabletas, en forma de supositorios, en forma de píldoras, en forma de cápsulas de gelatina elástica, blanda, o de cápsulas de gelatina dura, y en formas de dosificación líquida, en forma de materias en polvo, en forma de soluciones, en forma de suspensiones, o en forma de aerosoles, o por el estilo, de una forma preferible, en formas de dosificación unitaria, apropiadas para la administración simple de dosificaciones precisas. Las composiciones farmacéuticas, incluirán, de una forma preferible, un portador (soporte) o excipiente farmacéutico, convencional, y un compuestos de la invención, como el / un agente activo y, adicionalmente, éstas pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores o soportes, adyuvantes, diluyentes, vehículos, o combinaciones de éstos. Tales tipos de de excipientes, portadores (soportes) o aditivos, farmacéuticamente aceptables, así como los procedimientos, de preparación de las composiciones farmacéuticas, para varias formas o modos de administración, se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte de la técnica especializada. El estado actual de la técnica, se manifiesta por ejemplo, por parte Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, - La Ciencia y la práctica de la farmacia, 2ª Edición -, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, - Manual de aditivos farmacéuticos -, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, - Manual de excipientes farmacéuticos -, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, (Asociación Americana de farmacéuticos ) 2000; H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., - Formas farmacéuticas de dosificación y sistemas de suministro de fármacos, 5ª Edición -, Lea y Febiger, 1990; trabajos éstos, los cuales se incorporan todos ellos, aquí, en esta especificación, a título de referencia, en su integridad, con objeto de describir mejor el estado actual de la técnica.

Tal y como esperaría una persona especializada en el arte de la técnica especializada, se seleccionarán las formas de los compuestos de la invención utilizados en una formulación farmacéutica particular (como, por ejemplo, sales), las cuales posean unas características físicas apropiadas (como por ejemplo, solubilidad en agua), las cuales se requieran para que la formulación sea eficaz.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde,

**X**, es nitrógeno ó, **C-R<sub>2</sub>**;

**Ar<sub>1</sub>**, es carbociclo, heteroarilo ó heterociclilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>a</sub>**;  
**Ar<sub>2</sub>**, es carbociclo, heteroarilo ó heterociclilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>b</sub>**;

**G cíclico**, es carbociclo, ó eterociclilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a dos **R<sub>g</sub>**;

**R<sub>1</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> ó alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

**R<sub>2</sub>**, es hidrógeno ó **R<sub>a</sub>**;

**R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, acilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, **R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NH-**, **R<sub>3</sub>-NH-S(O)<sub>m</sub>-**, arilo ó carboxilo;

**R<sub>b</sub>** es hidroxilo, carboxilo, halógeno, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN**, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>**, nitro, **-SO<sub>3</sub>H**, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-**C(O)-**, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>**, **R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-**, **R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-**, **R<sub>3</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-**, **-NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>**, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>**, heterociclilo, arilo ó heteroarilo, cada **R<sub>b</sub>**, allí en donde sea posible, se encuentra opcionalmente halogenada o sustituida con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-**S(O)<sub>m</sub>-**, arilo ó carboxilo;

cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>- cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>** ó **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>**;

cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>- alquilo C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> ó acilo C<sub>1-6</sub>;

**R<sub>8</sub>**, es alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde, el alquilo C<sub>1-6</sub>, se encuentra opcionalmente parcialmente o completamente halogenado, alquenilo C<sub>2-6</sub>, carbociclo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbocicliil-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbocicliil-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>**, u oxo;

**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, mono -ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-**(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(Re)-**, arilo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, **-C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>**, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> ó acilamino C<sub>1-6</sub>;

cada **n**, y son, de una forma independiente, 0-3;

cada **m** es, de una forma independiente, 0-2;

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, y en donde,

**G cíclica**, es carbociclo opcionalmente sustituido por una o dos **R<sub>g</sub>**  
o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

3.- El compuesto según la reivindicación 2, y en donde,

**X**, es nitrógeno;

**Ar<sub>1</sub>**, es carbociclo, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>a</sub>**;

**Ar<sub>2</sub>**, es carbociclo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>b</sub>**;

**R<sub>1</sub>**, es hidrógeno;

**R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, metilsulfonilo, halógeno, ó ciano;

- R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno,  $-(CH_2)_n-CN$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2$ -alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro,  $-SO_3H$ , alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-C(O)-,  $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ ,  $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$ ,  $R_3-S(O)_m-NR_e$ ,  $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ , heterociclilo, arilo ó heteroarilo, cada **R<sub>b</sub>**, allí en donde sea posible, encontrándose opcionalmente halogenada ó sustituida con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>,  
5 alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>m</sub>, arilo ó carboxilo;  
**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicliil(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, arilo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo,  $-C(O)NR_cR_f$ , amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> ó acilamino C<sub>1-6</sub>;  
10 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.
- 4.- El compuesto según la reivindicación 3, y en donde,  
**Ar<sub>1</sub>**, es fenilo, opcionalmente sustituido por una o dos **R<sub>a</sub>**;  
**Ar<sub>2</sub>**, es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo ó piridilo, cada uno de ellos, opcionalmente  
15 sustituido con una a dos **R<sub>b</sub>**;  
**G** *cíclica*, es ciclopropilo ó ciclobutilo;
- R<sub>a</sub>**, es halógeno;  
**R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-S_3OH$ , alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>,  $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C<sub>1-3</sub>,  $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ ,  $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$ ,  $R_3-S(O)_2-NR_e$ ,  $R_3-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-(CH_2)_y-C(O)-NR_cR_d$ , ó morfolinilo;  
20 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, cianoalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ;
- 25 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>;  
**R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C<sub>1-6</sub>, u oxo; o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.
- 5.- El compuesto, según la reivindicación 4, y en donde,  
30 **G** *cíclica*, es ciclopropilo;
- R<sub>a</sub>**, es -F ó -Cl;  
**R<sub>b</sub>**, es  $-CH_3$ , carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I,  $-CF_3$ , ciclopropilo,  $-OCH_3$ ,  $-CO_2Me$ ,  $-NR_cR_d$ ,  $-CH_2-NR_cR_d$ ,  $R_3-S(O)_m$ ,  $R_3-S(O)_2-NR_e$ ,  $R_3-NR_e-S(O)_2$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-C(O)NR_cR_d$  ó morfolinilo;  
35 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno,  $-CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CH_2CN$ , alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, metoxycarbonil-alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxycarbonil-cicloalquilo C<sub>3</sub>, ó  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ;
- 40 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó  $-CH_3$ ;
- R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-4</sub>, cada una de ellos, opcionalmente, sustituido, con uno a dos  $-OCH_3$  u oxo; o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.
- 45 6.- El compuesto, según la reivindicación 1, y en donde,  
**X**, es C-**R<sub>2</sub>**;  
**Ar<sub>1</sub>**, es carbociclo, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>a</sub>**;  
**Ar<sub>2</sub>**, es carbociclo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a tres **R<sub>b</sub>**;  
**G** *cíclica*, es carbociclo, opcionalmente sustituido por una a dos **R<sub>g</sub>**;  
50 **R<sub>1</sub>**, es hidrógeno;  
**R<sub>2</sub>**, es hidrógeno ó **R<sub>a</sub>**;  
**R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, metilsulfonilo, halógeno, ó ciano;  
**R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno,  $-(CH_2)_n-CN$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2$ -alquilo C<sub>1-6</sub>, nitro,  $-SO_3H$ , alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-C(O)-,  $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ ,  $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$ ,  $R_3-S(O)_m-NR_e$ ,  $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ , heterociclilo, arilo ó heteroarilo, cada **R<sub>b</sub>**, allí en donde sea posible, encontrándose opcionalmente sustituida con 1 a 3 alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>m</sub>, arilo ó carboxilo;  
55 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxi carbonil C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$  ó  $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ ;
- 60 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> ó acilo C<sub>1-6</sub>;
- 65 **R<sub>3</sub>**, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicliil(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- ó di-

alquilamino C<sub>1-6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, arilo ó heteroarilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> ó acilamino C<sub>1-6</sub>;  
o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

- 5 7.- El compuesto, según la reivindicación 6, y en donde,  
**Ar<sub>1</sub>**, es fenilo, opcionalmente sustituido por una a dos **Ra**;  
**Ar<sub>2</sub>**, es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo ó piridilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a dos **Rb**;  
 10 **G cíclica**, es ciclopropilo ó ciclobutilo;  
**R<sub>a</sub>**, es alquilo C<sub>1-3</sub>, metilsulfonilo, halógeno, ó ciano;  
**R<sub>b</sub>**, es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>3</sub>H, alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>- alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-,  
 15 R<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>3</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, ó morfolinilo;  
 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;  
 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 20 **R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C<sub>1-6</sub>, u oxo;  
 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

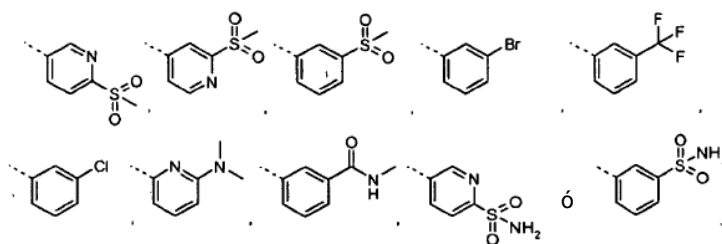
- 25 8.- El compuesto, según la reivindicación 7, y en donde,  
**G cíclica**, es ciclopropilo;  
**R<sub>a</sub>**, es -F ó -Cl, metilo, metilsulfonilo ó ciano;  
**R<sub>b</sub>**, es CH<sub>3</sub>, carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>Me, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>3</sub>-S(O)<sub>m</sub>-, R<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>3</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ó morfolinilo;  
 30 cada **R<sub>c</sub>**, **R<sub>d</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, metoxycarbonil-alquilo C<sub>1-2</sub>-, metoxycarbonil-cicloalquilo C<sub>3</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;  
 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno ó -CH<sub>3</sub>;  
 35 **R<sub>3</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-4</sub>, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno a dos -OCH<sub>3</sub> u oxo;  
 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

- 9.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6, y en donde,  
 40 **G cíclica**, es ciclopropilo ó ciclobutilo;  
 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

- 10.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6 y 7, y en donde,  
 45 **R<sub>c</sub>**, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-6</sub>, y **R<sub>d</sub>**, es acilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>-, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>0-3</sub>-, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>- cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;  
 cada **R<sub>e</sub>**, **R<sub>f</sub>** son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

- 11.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6 y 7, y en donde,  
 50 **Ar<sub>2</sub>**, es fenilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo ó piridilo, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por una a dos **Rb**;  
**Rb**, es -SO<sub>2</sub>Me, -I, -Br, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -NMe<sub>2</sub>, -CONHMe, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

- 55 12.- El compuesto, según la reivindicación 11, y en donde, Ar<sub>2</sub>, es



o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

65



13.- El compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3 y 6, y en donde, **Rg**, es

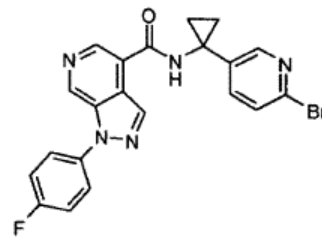
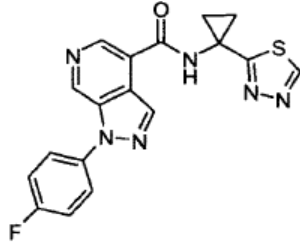
i) alquilo C<sub>1-2</sub>, -CF<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carbocicil-CH<sub>2</sub>O-, carbocicil-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OH, hidroxilo, -CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, u oxo;

5

ó  
ii) es metilo, vinilo, -CF<sub>3</sub>, fenilo, -CH<sub>2</sub>OH, ó hidroxilo;  
o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

14.- Un compuesto, según la reivindicación 1, elegido entre

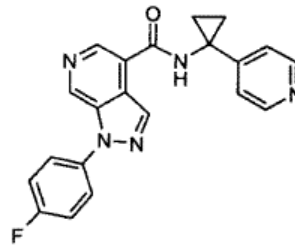
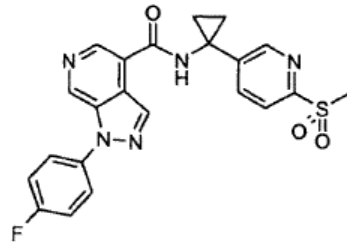
10



15

20

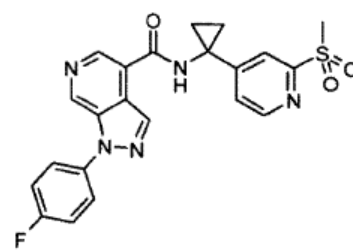
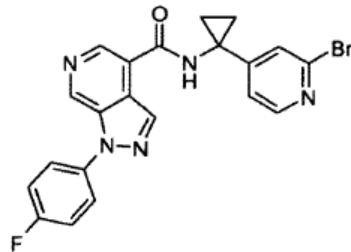
25



30

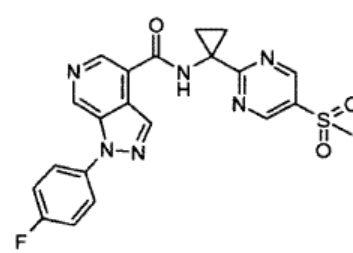
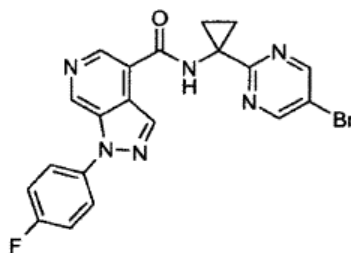
35

40



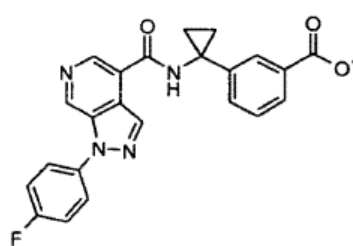
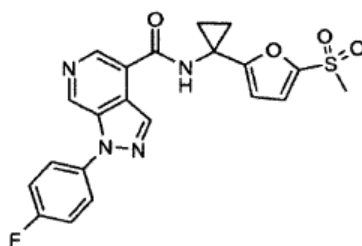
45

50

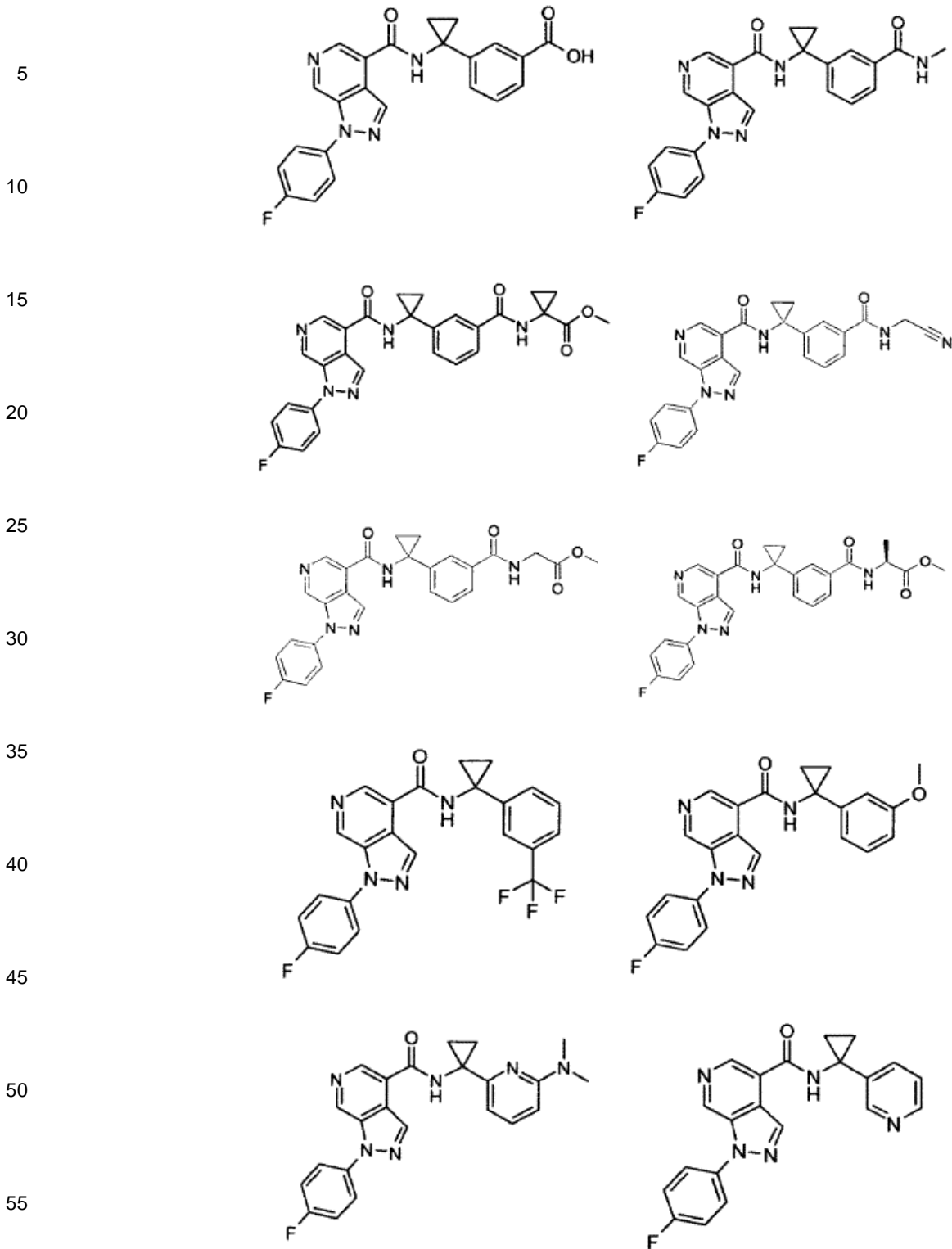


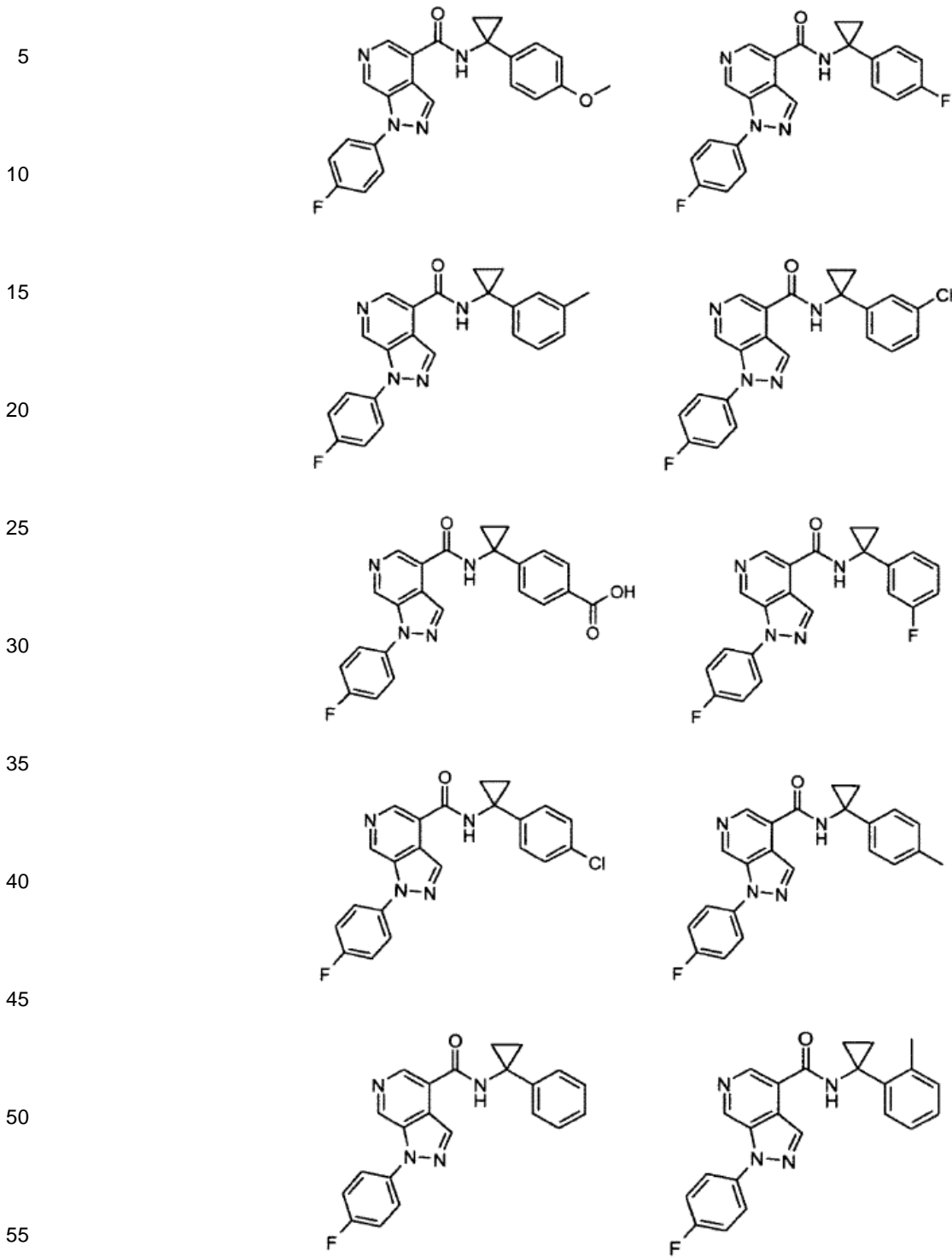
55

60

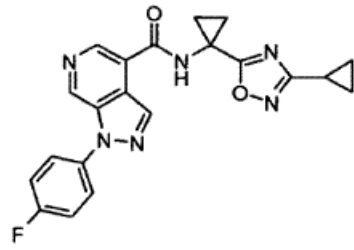


65

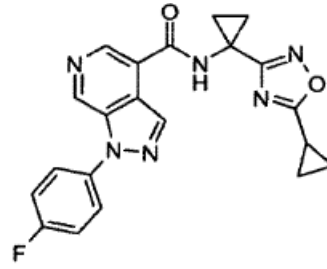




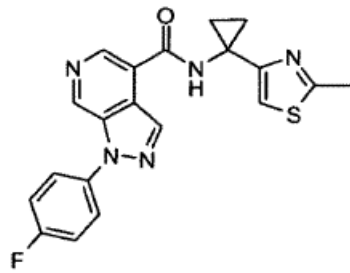
5



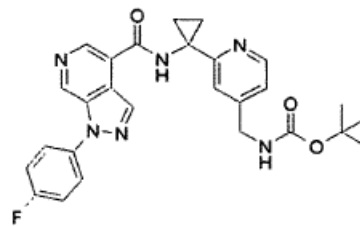
10



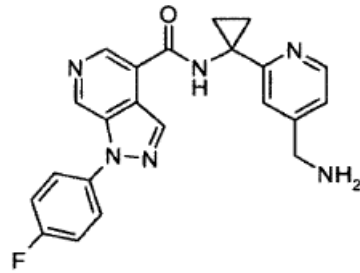
15



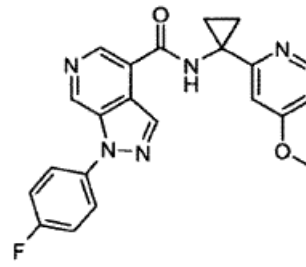
20



25

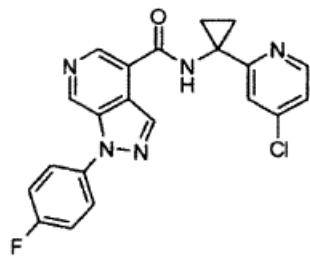


30

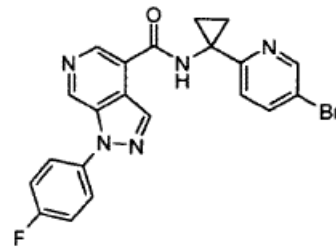


35

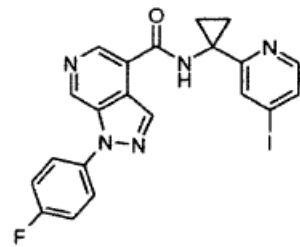
40



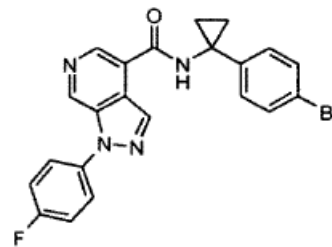
45



50

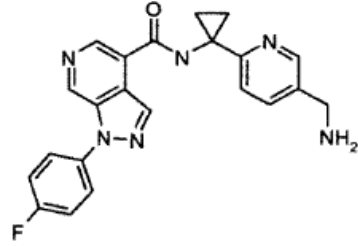
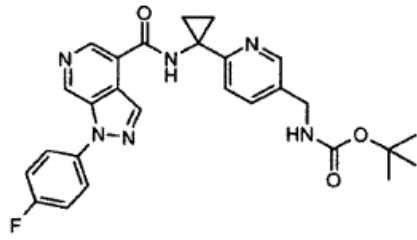


55

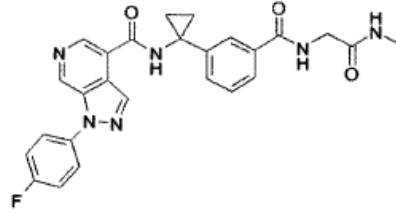
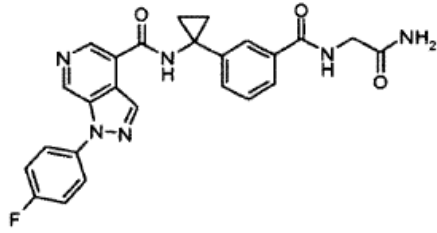


60

5



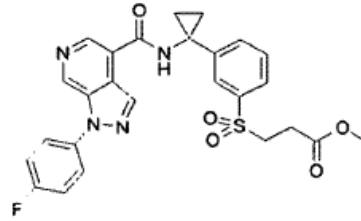
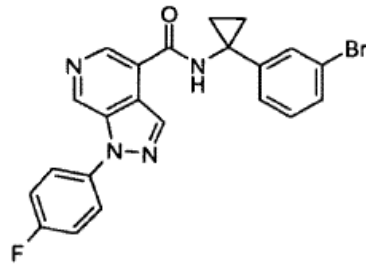
10



15

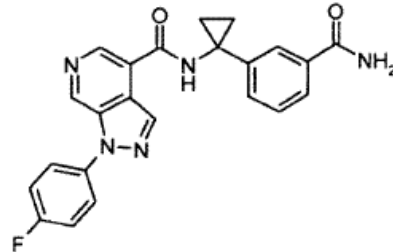
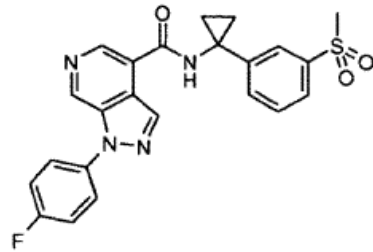
20

25



30

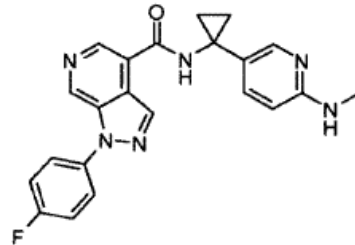
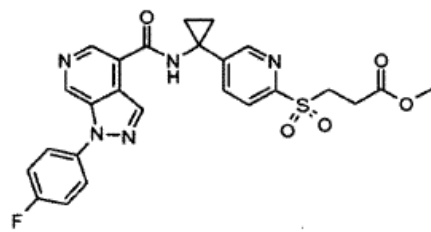
35



40

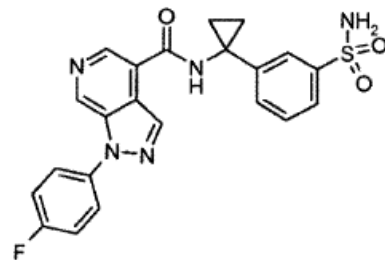
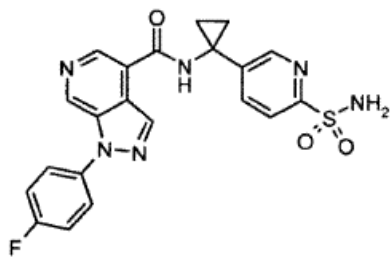
45

50



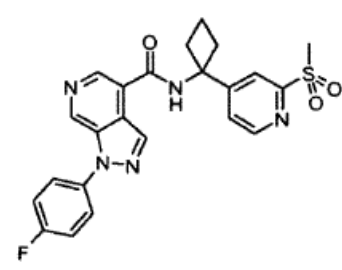
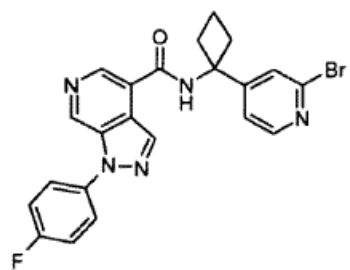
55

5



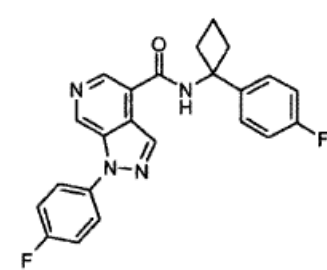
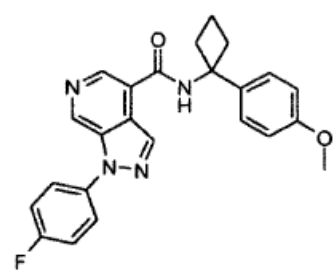
10

15



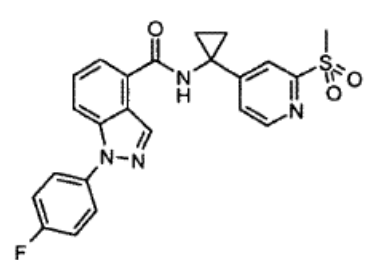
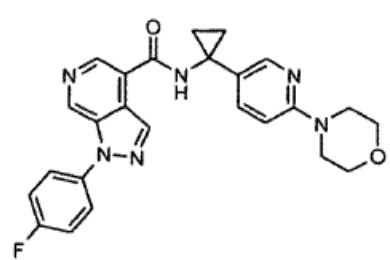
20

25



30

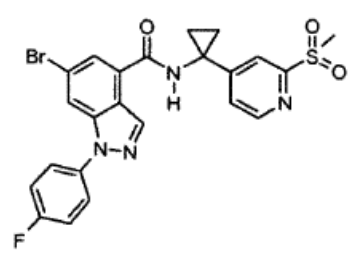
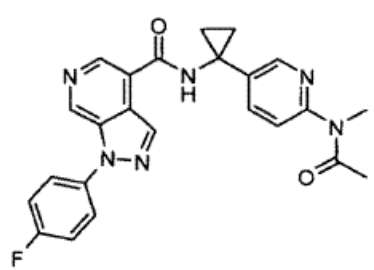
35



40

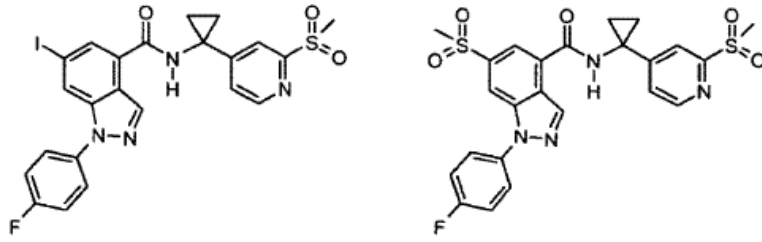
45

50



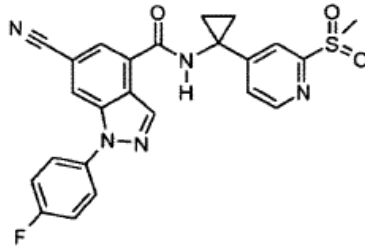
55

5



10

15



20

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

25

15.- Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14, y uno o más portadores y / o adyuvantes farmacéuticos,

30

16.- Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14, para su uso en el tratamiento de la inflamación crónica, las alergias, la dermatitis por contacto, la psoriasis, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple, la diabetes del tipo 1, la enfermedad inflamatoria del intestino, el síndrome de Guillain-Barre, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad del injerto versus huésped, la enfermedad de Alzheimer, el asma, la enfermedad crónica del riñón, la miocarditis autoinmune, y el lupus