

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 917**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 11701347 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2531501**

54 Título: **Inhibidores de quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis**

30 Prioridad:

03.02.2010 US 300869 P

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

06.03.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

CHANG, EDCON

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 445 917 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

Inhibidores de quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar para inhibir la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK 1), así como a composiciones de la materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. Además, la invención se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención, así como a compuestos intermedios útiles en dichos procedimientos. En particular, la presente invención se refiere a inhibidores de ASK1, composiciones de la materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos, procedimientos para inhibir la ASK1, y procedimientos y compuestos intermedios útiles para preparar los inhibidores.

15 **Antecedentes de la invención**

La quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), es un miembro de la familia de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), que son miembros de la familia de serina/treonina quinasas. Wang y col. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 31607-31611, Ichijo y col. *Science* 1997, 275, 90-94. La ASK1 también se conoce como proteína quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógenos (MAPKKK5, MAP3K5), MAP/ERK quinasa quinasa 5 (MEKK5), MEK quinasa 5, MEKK5, MAP/ERK quinasa quinasa 5. La proteína quinasa está compuesta de 1375 aminoácidos que abarcan 11 subdominios de quinasa; en particular un dominio de serina/treonina quinasa en la parte media de la molécula junto con regiones flanqueadoras NH y COOH terminales largas. Wang y col. *J. Biol. Chem.* 1996, 271,31607-31611, Ichijo y col. *Science* 1997,275, 90-94; Tobiume y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 239, 905-910; USP N° 6.080.546 y 6.194.187. La secuencia de nucleótidos de la ASK1 está accesible en la base de datos de proteínas por el número de acceso NM_005923. La ASK1 es expresada de forma ubicua con la mayor expresión en el corazón, páncreas, testículos y ovarios.

Las MAP quinasas median la transducción de señales desde la superficie celular al núcleo a través de cascadas de fosforilación. Egan y Weinbery *Nature* 1993, 365, 781-783.

Las cascadas de MAPK son rutas de señalización intracelular multifuncional que se han conservado evolutivamente en todas las células eucariotas. Widmann y col. *Physiol. Rev.* 1999, 79, 143-180; Kyriakis y Avruch, *J. Physiol. Rev.* 2001, 81, 807-869; Ichijo *Oncogene* 1999, 18:6087-6093. Todas las células eucariotas tienen múltiples rutas de MAPK. En células de mamíferos, se han caracterizado ampliamente tres cascadas de MAPK que convergen en ERK, quinasas c-Jun N-terminal (JNKs), y MAP p38. Egan y Weinbery *Nature* 1993, 365, 781-783; Boulton y col. *Cell* 1994, 65, 663-675; y Zhou y col. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12665-12669 (la ruta MAPK/ERK); Derujard y col. *Cell* 1994, 76, 1025-1037; Galcheva-Gargova y col. *Science* 1994, 265, 806-808; Minden y col. *Mol. Cell. Biol.* 1994, 14, 6683-6688 (la ruta de quinasa c-Jun N-terminal (JNK)); y Lee y col. *Science* 1994, 265, 808-811, (las rutas de MAPK p38). La ruta de la ERK es activada por diferentes factores de crecimiento y está estrechamente ligada a la regulación del ciclo celular. Las rutas de JNK y p38 son activadas de forma preferente por diferentes tensiones citotóxicas tales como radiación UV, rayos X, choque térmico, choque osmótico, estrés oxidativo y citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 1. Tibbles y Woodgett, *Cell Mol. Life Sci.* 1999, 55:1230-1254. Por lo tanto, JNK y p38 también se llaman proteína quinasas activadas por estrés (SAPK).

Cada cascada de MAPK implica tres clases de serina/treonina quinasas, MAPK, MAPK quinasa (MAP2K) y MAP2K quinasa (MAP3K). En las cascadas de señalización de MAPK, MAP3K fosforila y de esta forma activa MAP2K que a su vez fosforila y activa MAPK. La MAPK activada puede translocarse al núcleo de la célula y regula las actividades de los factores de transcripción y de esta forma controla la expresión génica. Sturgill y Wu, *Biochim. Biophys. Acta* 1993, 1092, 350; Nishida y Gotoh, *Trends Biochem. Sci.* 1993, 18, 128; Errede y Levin *Curr. Opin. Cell Biol.* 1993, 5, 254; Marshall *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1994, 82.

Las MAP3K tienen funciones esenciales en la detección y señalización del estrés celular y medioambiental. Las MAP3K en las rutas de JNK y p38 son muy divergentes en número y estructura. Se han identificado al menos 11 MAP3K corriente arriba de JNK, cada una de las cuales activa una o múltiples cascadas de MAPK corriente abajo. Esta diversidad y complejidad están de acuerdo con una variedad de estímulos que activan las rutas de MAPK. Kyriakis y Avruch *Physiol. Rev.* 2001, 81, 807-869.

Parece que una de las respuestas biológicas importantes mediada por estas rutas de MAP quinasa activadas por estrés, es la decisión del destino celular por regulación de la apoptosis. Las posibles funciones de la ruta de JNK en la señalización proapoptosis se ha demostrado mediante estudios en ratones con genes inactivados. Yang y col. *Nature* 1997, 389:865-870; Sabapathy y col. *Curr. Biol.* 1999, 9:116-125; Kuan y col. *Neuron* 1999, 22:667-676. Varias líneas de pruebas también han sugerido las funciones proapoptóticas de la ruta de p38. Xia y col. *Science* 1995, 270:1326-1331; Kawaski y col. *J. Biol. Chem.* 1997, 272:18518-18521; Harper y LoGrasso y col. *Cell Signal.* 2001, 13:299-310.

La ASK1 se identificó originalmente como una MAP3K inductora de apoptosis. La ASK1 regula las rutas de p38 y JNK fosforilando directamente y de esta forma activando las respectivas MAPKK, MKK4(SEK1)/MKK7 y MKK3/MKK6. Wang y col. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 31607-31611; Ichijo y col. *Science* 1997, 275, 90-94. La actividad de ASK1 está estrechamente regulada; una proteína de reducción/oxidación tioredoxina (Trx) expresada de forma ubicua se une al extremo N e inhibe su actividad. La ASK1 es activada por diferentes estreses citotóxicos incluyendo estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico (ER), y sobrecarga de calcio, y por señales inflamatorias mediadas por receptor tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y lipopolisacáridos endotóxicos (LPS). Hayakawa y col. *Microbes and Infection* 2006, 8, 1098-1107; Saitoh y col. *EMBO J.* 1998, 17:2596-2606; Nishitoh y col. *Genes Dev.* 2002, 16:1345-1355; Takeda y col. *EMBO Rep.* 2004, 5, 161-166; Nishitoh y col. *Mol. Cell* 1998, 2,389-395; Matsukawa y col. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 587-592. Se ha mostrado que la ASK1 es necesaria para la apoptosis inducida por estrés oxidativo, estreses de TNF y ER. Nishitoh y col. *Genes Dev.* 2002, 16:1345-1355; Matsukawa y col. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 587-592; Tobiume y col. *EMBO Rep.* 2001, 2:222-228. El exceso de expresión de ASK1 natural o constitutivamente activa induce la apoptosis en diferentes células por la activación de la caspasa dependiente de mitocondria. Saitoh y col. *EMBO J.* 1998, 17:2596-2606; Kanamoto y col. *Mol. Cell Biol.* 2000, 20, 196-204; Hatai y col. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 26576-26588.

Estudios recientes pusieron de manifiesto que la ASK1 contribuye no solo a la regulación de la muerte celular sino que también tiene diversas funciones en la decisión del destino celular tal como respuestas de citoquinas, diferenciación celular y respuestas inmunitarias innatas. Matsukawa y col. *J. Biochem.* (Toyko) 2004, 136, 261-265. Sayama y col. *J. Biol. Chem.* 2000, 276:999-1004; Takeda y col. *J. Biol. Chem.* 2000, 275:9805-9813; Sagasti y col. *Cell* 2001, 105:221-232; Kim y col. *Science* 2002, 297:623-626; Nishitoh y col. *Genes Dev.* 2002, 16:1345-1355; Matsukawa y col. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 587-592; Tobiume y col. *EMBO Rep.* 2001, 2:222-228; Imoto, y col. *Diabetes* 2006, 55:1197-1204. La ASK1 constitutivamente activa induce protuberancias neuríticas en células PC12. La ASK1 es activada por CaMKII, que activa la ruta de ASK1-p38 en neuronas, lo que sugiere que puede tener funciones críticas en la plasticidad sináptica. Además, la ruta de TRAF6-ASK1-p38 tiene una función esencial en las respuestas inmunitarias inflamatorias e innatas. Hayakawa y col. *Microbes and Infection* 2006, 8, 1098-1107. También se ha demostrado que la ASK1 tiene una función en la patogénesis de la resistencia a la insulina inducida por TNF α . El exceso de expresión de la ASK1 natural aumenta la fosforilación de serina del sustrato receptor de insulina (IRS)-1, y disminuye la fosforilación de tirosina estimulada por insulina de IIRS-1, conduciendo al deterioro de la señalización de insulina. Imoto, y col. *Diabetes* 2006, 55:1197-1204.

Por lo tanto, la ASK1 es un componente esencial no solo en la muerte celular inducida por estrés sino también en una amplia variedad de actividades biológicas con el fin de que las células se adapten a o se opongan a diferentes estreses. La modulación de la actividad de ASK1 potencialmente tiene efecto beneficioso en el tratamiento o prevención de una amplia variedad de enfermedades y afecciones incluyendo, pero sin limitar, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos óseos destructivos, trastornos neurodegenerativos y enfermedades metabólicas tales como la diabetes. Thompson, *Science* 1995, 267, 1456-1462; Yuan y Yanker *Nature* 2000, 407, 802-809; Los y col. *Immunity* 1999, 10, 629-639.

Actualmente, no hay agentes terapéuticos conocidos que inhiban de forma eficaz la expresión y/o activación de la ASK1, y hasta la fecha, las estrategias dirigidas a la modulación de la función de ASK1 han implicado el uso de anticuerpos, mutantes dominantes negativos y dominantes activos de la proteína.

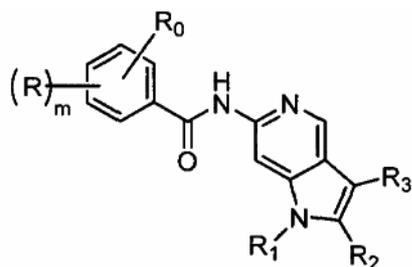
Las patentes de Estados Unidos nº 5.981.265 y nº 6.074.861 reivindican procedimientos para regular la actividad de la proteína MAP3K en una célula por transformación o transfección de la célula con un ácido nucleico que es capaz de hibridar en condiciones restrictivas con una molécula de ácido nucleico que codifica MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP3K5 y MAP3K6. Los oligonucleótidos para usar en la formación de cadenas de sentido contrario y triples, tales como ribozimas, sondas o cebadores y en otras aplicaciones, se han descrito en general. El documento WO 01/07461 describe composiciones de cadenas de sentido contrario y procedimientos para usar las composiciones de cadenas de sentido contrario para modular la expresión de MAP3K5 y tratar enfermedades asociadas con la expresión de MAP3K5.

Por consiguiente, siguen siendo necesarios desde hace tiempo agentes capaces de modular eficazmente la actividad de la ASK1. Una molécula pequeña inhibidora puede ser una prueba de un medio eficaz para regular las actividades de ASK1. Son referencias adicionales los documentos EP 2058309 y WO 2009/027283.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir la ASK1. La presente invención también proporciona composiciones, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos. Además, la invención se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención, así como a compuestos intermedios útiles en dichos procedimientos.

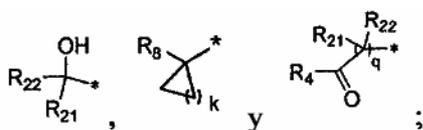
En un aspecto, la invención se dirige a compuestos que tienen la fórmula:



un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en el que:

5 m es 0, 1 ó 2;

R₀ se selecciona del grupo que consiste en



10

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), alquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi (C₁₋₆), amino, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), hidroxialcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi (C₁₋₆), perhalogenoalcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), R₉-carbonil-alquilo(C₁₋₆), R₉-sulfonil-alquilo(C₁₋₆), R₉-carbonilo, y R₉-sulfonilo;

15

R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciano, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), cicloalqueno (C₄₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), sulfonilo, heterocicloalqueno (C₃₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, amino, carbonilamino, sulfonilamino, cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₄₋₆), oxicarbonilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, en el que el amino, carbonilamino, sulfonilamino, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo y aminosulfonilo está cada uno no sustituido o sustituido además con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₃₋₆);

20

25

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo(C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), hetero(C₁₋₅)aril(C₁₋₃)alquilo, hetero(C₁₋₅)alquilo, cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y arilo (C₄₋₆), con la condición de que cuando R₃ es hidrógeno y R₁ es alquilo, R₂ no es arilo, heteroarilo o heterociclo;

30

35

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo(C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), heteroalquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅);

40

45

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

50 R₈ es -(CR₂₃R₂₃)_pOH;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

- 5 R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, y -O(CR₂₃R_{23'})_pOH;

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆);

- 10 R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), y (C₁₋₆)cicloalquilo;

k es 1, 2, 3 ó 4;

- 15 p es 1, 2, 3 ó 4; y

q es 1, 2, 3 ó 4.

- 20 En relación con todas las realizaciones anteriores se indica que la presente invención se pretende que abarque todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (p. ej. sales) y solvatos (p. ej. hidratos) de los compuestos, independientemente de si se han especificado dichas formas ionizadas y solvatos, puesto que es bien conocido en la técnica la administración de agentes farmacéuticos en una forma ionizada o solvatada. También hay que indicar que salvo que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que la mención de un compuesto abarque todos los estereoisómeros posibles (p. ej., enantiómeros o diastereoisómeros dependiendo del número de centros quirales), independientemente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, salvo que se especifique otra cosa, la mención de un compuesto se pretende que abarque todas las posibles formas de resonancia y tautómeros. En relación con las reivindicaciones, la expresión "compuesto que comprende la fórmula", "compuesto que tiene la fórmula" y "compuesto de fórmula" se pretende que abarque el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los posibles estereoisómeros, y todas las posibles formas de resonancia y tautómeros, salvo que se especifique específicamente otra cosa en la reivindicación particular.

- 35 En otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de ASK1 de acuerdo con la presente invención como un principio activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender opcionalmente 0,001%-100% de uno o más inhibidores de esta invención. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar o coadministrar por una amplia variedad de vías, incluyendo, por ejemplo, la vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por suministro local (por ejemplo, por catéter o prótesis endovascular), subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Las composiciones también se pueden administrar o coadministrar en formas de dosificación de liberación lenta.

En otro aspecto, la invención se dirige a kits y artículos de fabricación para tratar estados patológicos asociados con la ASK1.

- 45 En una realización, el kit comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de ASK1 de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que se va a administrar la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en relación con cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en forma de una dosis o de múltiples dosis.

- 55 En otro aspecto, la invención se dirige a artículos de fabricación que comprenden una composición que comprende al menos un inhibidor de ASK1 de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El envase puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que se va a administrar la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en relación con cómo administrar la composición. El artículo de fabricación también puede comprender opcionalmente componentes adicionales tales como jeringas para la administración de la composición. El artículo de fabricación puede comprender la composición en forma de una dosis o de múltiples dosis.

- 65 En otro aspecto más, la invención se dirige a procedimientos para preparar compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento varios esquemas sintéticos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención. En un aspecto adicional más, la invención se dirige a compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención.

En otro aspecto más, la invención se dirige a procedimientos para usar los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención.

5 En una realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir la ASK1.

En otra realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para tratar un estado patológico, para el que la ASK1 tiene una actividad que contribuye a la patología y/o la sintomatología del estado patológico.

10

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 a las que se hace referencia en esta solicitud.

15 Definición

Salvo que se exponga lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los siguientes significados para los propósitos de esta solicitud.

20 Hay que indicar que, como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Además, las definiciones de los términos químicos estándar se pueden encontrar en trabajos de referencia que incluyen Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY" 5ª Ed., Vols. A (2007) y B (2007), Springer Science and Business Media, New York. Además, salvo que se indique lo contrario, se usan procedimientos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinantes y farmacología conocidos en la técnica.

25

"Acetilo" significa el radical $-C(O)CH_3$.

30 "Acetilamino" significa el radical $NR-C(O)CH_3$ donde R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Alicíclico" significa un resto que comprende una estructura de anillo no aromático. Los restos alicíclicos pueden ser saturados o parcialmente insaturados, con uno, dos o más dobles o triples enlaces. Los restos alicíclicos también pueden comprender opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados u oxidados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de restos alicíclicos incluyen, pero sin limitar, restos con anillos (C_{3-8}) tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

35

40 "Alifático" significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de los átomos de carbono constituyentes y puede ser saturado o parcialmente insaturado con uno, dos o más dobles o triples enlaces.

"Alqueno" significa una cadena de carbonos lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono ($-CR=CR'$ o $-CR=CR'R''$, en los que R, R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. En realizaciones particulares, "alqueno", solo o representado junto con otro radical, puede ser un alqueno (C_{2-20}), un alqueno (C_{2-15}), un alqueno (C_{2-10}), un alqueno (C_{2-5}) o un alqueno (C_{2-3}). Alternativamente, "alqueno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alqueno (C_2), un alqueno (C_3) o un alqueno (C_4).

50

"Alquenoileno" significa una cadena de carbonos divalente, lineal o ramificada, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono ($-CR=CR'$ en el que R y R' son independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenoileno incluyen eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquenoileno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenoileno (C_{2-20}), un alquenoileno (C_{2-15}), un alquenoileno (C_{2-10}), un alquenoileno (C_{2-5}) o un alquenoileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenoileno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenoileno (C_2), un alquenoileno (C_3) o un alquenoileno (C_4).

55

60 "Alcoxi" significa un resto oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos.

"Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene una cadena de átomos de carbono, opcionalmente sustituyéndose uno o más átomos de carbono por oxígeno (véase "oxaalquilo"), un grupo carbonilo (véase "oxoalquilo"), azufre (véase "tioalquilo"), y/o nitrógeno (véase "azaalquilo"). Alquilo (C_x) y alquilo (C_{x-y}) se usan típicamente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (p. ej.,

65

- metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (p. ej., como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical divalente alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado, o cuando no se indican
- 5 átomos significa un enlace (p. ej., aril(C₆₋₁₀)-alquilo(C₁₋₃) incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares). En realizaciones particulares, "alquilo," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C₁₋₂₀), un alquilo (C₁₋₁₅), un alquilo (C₁₋₁₀), un alquilo (C₁₋₅) o un alquilo (C₁₋₃). Alternativamente, "alquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C₁), un alquilo (C₂) o un alquilo (C₃).
- 10 "Alquileno", salvo que se indique lo contrario, significa un radical divalente alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado. Típicamente se usa alquileno (C_X) y alquileno (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C₁₋₆) incluye metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), tetrametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2-butenileno (-CH₂CH=CHCH₂-), 2-metil tetrametileno (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-), pentametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares. En realizaciones particulares, "alquileno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C₁₋₂₀), un alquileno (C₁₋₁₅), un alquileno (C₁₋₁₀), un alquileno (C₁₋₅) o un alquileno (C₁₋₃). Alternativamente, "alquileno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C₁), un alquileno (C₂) o un alquileno (C₃).
- 15 "Alquilideno" significa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado conectado a la molécula original por un doble enlace. Típicamente se usa alquilideno (C_X) y alquilideno (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno (C₁₋₆) incluye metileno (=CH₂), etilideno (=CHCH₃), isopropilideno (=C(CH₃)₂), propilideno (=CHCH₂CH₃), alilideno (=CH-CH=CH₂), y similares. En realizaciones particulares, "alquilideno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C₁₋₂₀), un alquilideno (C₁₋₁₅), un alquilideno (C₁₋₁₀), un alquilideno (C₁₋₅) o un alquilideno (C₁₋₃). Alternativamente, "alquilideno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C₁), un alquilideno (C₂) o un alquilideno (C₃).
- 20 "Alquinilo" significa una cadena de carbonos lineal o ramificada, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono (-C=C- o -C≡CR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En realizaciones particulares, "alquinilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C₂₋₂₀), un alquinilo (C₂₋₁₅), un alquinilo (C₂₋₁₀), un alquinilo (C₂₋₅) o un alquinilo (C₂₋₃). Alternativamente, "alquinilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C₂), un alquinilo (C₃) o un alquinilo (C₄).
- 30 "Alquinileno" significa cadena de carbonos divalente, lineal o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (-CR=CR', en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquinileno incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquinileno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C₂₋₂₀), un alquinileno (C₂₋₁₅), un alquinileno (C₂₋₁₀), un alquinileno (C₂₋₅) o un alquinileno (C₂₋₃). Alternativamente, "alquinileno," solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C₂), un alquinileno (C₃) o un alquinileno (C₄).
- 35 "Amido" significa el radical -NR-C(=O)- y/o -NR-C(=O)R', en los que cada R y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.
- 40 "Amino" significa un resto nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales donde, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH((C₁₋₁₀)alquilo), -N((C₁₋₁₀)alquilo)₂, -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, y similares. Se entiende además que los dos sustituyentes pueden no considerarse junto con el nitrógeno al que están unidos los sustituyentes para formar un anillo. Salvo que se indique otra cosa, los compuestos de la invención que
- 45 contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para los restos amino incluyen acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.
- 50 "Animal", incluye seres humanos, mamíferos no humanos (p. ej., perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).
- 55 "Aromático" significa un resto en el que los átomos constituyentes componen un sistema de anillo insaturado, todos los átomos en el sistema de anillo tienen hibridación sp² y el número total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo son solo átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y átomos que no son carbono (véase "heteroarilo").
- 60 "Arilo" significa un conjunto de anillo monocíclico o policíclico, en el que cada anillo es aromático o cuando está condensado con uno o más anillos forma un conjunto de anillo aromático. Si uno o más de los átomos del anillo no son carbono (p. ej., N, S), el arilo es un heteroarilo. Se usan típicamente arilo (C_X) y arilo (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, "arilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C₃₋₁₄), un arilo (C₃₋₁₀), un arilo (C₃₋₇), un arilo (C₈₋₁₀) o un arilo (C₅₋₇). Alternativamente, "arilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C₅), un arilo (C₆), un arilo (C₇), un arilo (C₈), un
- 65

arilo (C₉) o un (C₁₀)arilo.

"Azaalquilo" significa un alquilo, como se ha definido antes, excepto que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se sustituyen por átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos (-NR- o -NRR', en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Por ejemplo, un azaalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.

"Azaciclilo" significa un resto heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y el punto de unión del ciclilo es por el átomo de nitrógeno.

"Bicicloalquilo" significa un conjunto de anillo bicíclico condensado, espiránico o con puente, saturado o parcialmente insaturado. En realizaciones particulares, "bicicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C₄₋₁₅), un bicicloalquilo (C₄₋₁₀), un bicicloalquilo (C₆₋₁₀) o un bicicloalquilo (C₈₋₁₀). Alternativamente, "bicicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C₈), un bicicloalquilo (C₉) o un bicicloalquilo (C₁₀).

"Bicicloarilo" significa un conjunto de anillos bicíclico condensado, espiránico o con puente, en el que al menos uno de los anillos que comprenden el conjunto es aromático. Se usa típicamente bicicloarilo (C_X) y bicicloarilo (C_{XY}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillo bicíclico y directamente unidos al anillo. En realizaciones particulares, "bicicloarilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C₄₋₁₅), un bicicloarilo (C₄₋₁₀), un bicicloarilo (C₆₋₁₀) o un bicicloarilo (C₈₋₁₀). Alternativamente, "bicicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C₈), un bicicloarilo (C₉) o un bicicloarilo (C₁₀).

"Anillo puenteado" y "anillo con puente" como se usan en el presente documento, se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica, donde dos átomos del anillo que son comunes a ambos anillos no están unidos directamente entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo con puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico también puede comprender heteroátomos.

"Carbamoilo" o "aminocarbonilo" significan el radical -OC(O)NRR', en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales.

"Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.

"Carbonilo" significa el radical -C(=O)- y/o -C(=O)R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que el radical carbonilo puede estar además sustituido con una variedad de sustituyentes para formar grupos carbonilo diferentes, incluyendo ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.

"Carboxamido" significa el radical -C(=O)-NR- y/o -C(=O)-NRR', en los que cada R y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Carboxi" significa el radical -C(=O)-O- y/o -C(=O)-OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que los compuestos de la invención que contienen restos carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, donde el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para los restos carboxi incluyen bencilo, *tert*-butilo, y similares.

"Ciano" significa el radical -CN.

"Cicloalquilo" significa un conjunto de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, no aromático, saturado o parcialmente insaturado. Se usan típicamente cicloalquilo (C_X) y cicloalquilo (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillo. Por ejemplo, cicloalquilo (C₃₋₁₀) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "cicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C₃₋₁₄), un cicloalquilo (C₃₋₁₀), un cicloalquilo (C₃₋₇), un cicloalquilo (C₈₋₁₀) o un cicloalquilo (C₅₋₇). Alternativamente, "cicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C₅), un cicloalquilo (C₆), un cicloalquilo (C₇), un cicloalquilo (C₈), un cicloalquilo (C₉) o un cicloalquilo (C₁₀).

"Cicloalquileno" significa un conjunto de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, divalente, saturado o parcialmente insaturado. Se usan típicamente cicloalquileno (C_X) y cicloalquileno (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillo. En realizaciones particulares, "cicloalquileno", solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C₃₋₁₄), un cicloalquileno (C₃₋₁₀), un cicloalquileno (C₃₋₇), un cicloalquileno (C₈₋₁₀) o un cicloalquileno (C₅₋₇). Alternativamente, "cicloalquileno", solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C₅), un cicloalquileno (C₆), un cicloalquileno (C₇), un cicloalquileno (C₈), un cicloalquileno (C₉) o un cicloalquileno (C₁₀).

"Ciclilo" significa un radical de anillo monovalente, monocíclico, bicíclico o policíclico, donde el anillo puede ser aromático, saturado o parcialmente insaturado, y policíclico, en el que los átomos del anillo son todos átomos de carbono u opcionalmente uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos.

5 "Enfermedad" incluye específicamente cualquier afección perjudicial de un animal o parte del mismo, e incluye una afección perjudicial que puede ser causada por, o relativa a, terapia médica o veterinaria aplicada a este animal, es decir, los "efectos secundarios" de dicha terapia.

10 "CE₅₀" significa la concentración molar de un agonista que produce 50% del efecto máximo posible de ese agonista. La acción del agonista puede ser estimuladora o inhibidora.

15 "Anillo condensado" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica, donde los átomos del anillo que son comunes a ambos anillos están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas de anillos condensados puede ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y similares.

20 "Halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Heteroalquilo" significa alquilo, como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos en la cadena de alquilo son un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heteroalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C₁₋₂₀), un heteroalquilo (C₁₋₁₅), un heteroalquilo (C₁₋₁₀), un heteroalquilo (C₁₋₅), un heteroalquilo (C₁₋₃) o un heteroalquilo (C₁₋₂). Alternativamente, "heteroalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C₁), un heteroalquilo (C₂) o un heteroalquilo (C₃).

30 "Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y el resto de los átomos del anillo son carbonos. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitar, grupos aromáticos cíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo, en los que al menos al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y el resto de los átomos del anillo son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero sin limitar, los derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero sin limitar, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo de heteroarilo está condensado con uno o dos anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en un anillo de arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, y otro anillo monocíclico heteroarilo o heterocicloalquilo. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero sin limitar, los derivados de benzo[*b*]furano, benzo[*b*]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-*c*]piridina, quinazolina, tieno[2,3-*c*]piridina, tieno[3,2-*b*]piridina, tieno[2,3-*b*]piridina, indolizina, imidazo[1,2-*a*]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-*a*]piridina, pirazolo[1,5-*a*]piridina, imidazo[1,2-*a*]pirimidina, imidazo[1,2-*c*]pirimidina, imidazo[1,5-*a*]pirimidina, imidazo[1,5-*c*]pirimidina, pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirrolo[2,3-*c*]piridina, pirrolo[3,2-*c*]piridina, pirrolo[3,2-*b*]piridina, pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, pirrolo[3,2-*d*]pirimidina, pirrolo[2,3-*b*]pirazina, pirazolo[1,5-*a*]piridina, pirrolo[1,2-*b*]piridazina, pirrolo[1,2-*c*]pirimidina, pirrolo[1,2-*a*]pirimidina, pirrolo[1,2-*a*]pirazina, triazo[1,5-*a*]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-*h*]indol, indolizina, pirido[1,2-*a*]indol y 2(1*H*)-piridinona. Los anillos heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden estar unidos a la molécula original por el propio grupo heteroarilo o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo con el que está condensado. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden estar sustituidos o no sustituidos. En realizaciones particulares, "heteroarilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C₁₋₁₃), un heteroarilo (C₂₋₁₃), un heteroarilo (C₂₋₆), un heteroarilo (C₃₋₉) o un heteroarilo (C₅₋₉). Alternativamente, "heteroarilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C₃), un heteroarilo (C₄), un heteroarilo (C₅), un heteroarilo (C₆), un heteroarilo (C₇), un heteroarilo (C₈) o un heteroarilo (C₉).

55 "Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitar, nitrógeno, oxígeno y azufre.

"Resto heteroatómico" incluye un resto donde el átomo al que está unido el resto no es un carbono. Los ejemplos de restos heteroatómicos incluyen -NR-, -N⁺(=O)-, -O-, -S- o -S(O)₂-, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

60 "Heterobicioalquilo" significa bicicloalquilo, como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos en el anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicioalquilo (C₉₋₁₂) como se usa en esta solicitud incluye, pero sin limitar, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicioalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicioalquilo (C₁₋₁₄), un heterobicioalquilo (C₄₋₁₄), un heterobicioalquilo (C₄₋₉) o un heterobicioalquilo (C₅₋₉). Alternativamente, "heterobicioalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un

heterobicycloalquilo (C₅), heterobicycloalquilo (C₆), heterobicycloalquilo (C₇), heterobicycloalquilo (C₈) o un heterobicycloalquilo (C₉).

5 "Heterobicycloarilo" significa bicycloarilo, como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos en el anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicycloarilo (C₄₋₁₂) como se usa en esta solicitud incluye, pero sin limitar, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicycloarilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicycloarilo (C₁₋₁₄), un heterobicycloarilo (C₄₋₁₄), un heterobicycloarilo (C₄₋₉) o un heterobicycloarilo (C₅₋₉). Alternativamente, "heterobicycloarilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicycloarilo (C₅), heterobicycloarilo (C₆), heterobicycloarilo (C₇), heterobicycloarilo (C₈) o un heterobicycloarilo (C₉).

15 "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Los ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizino, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares. En realizaciones particulares, "heterocicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C₁₋₁₃), un heterocicloalquilo (C₁₋₉), un heterocicloalquilo (C₁₋₆), un heterocicloalquilo (C₅₋₉) o un heterocicloalquilo (C₂₋₆). Alternativamente, "heterocicloalquilo", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C₂), un heterocicloalquilo (C₃), un heterocicloalquilo (C₄), un heterocicloalquilo (C₅), un heterocicloalquilo (C₆), heterocicloalquilo (C₇), heterocicloalquilo (C₈) o un heterocicloalquilo (C₉).

25 "Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo se sustituyen por un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heterocicloalquileno", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C₁₋₁₃), un heterocicloalquileno (C₁₋₉), un heterocicloalquileno (C₁₋₆), un heterocicloalquileno (C₅₋₉) o un heterocicloalquileno (C₂₋₆). Alternativamente, "heterocicloalquileno", solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C₂), un heterocicloalquileno (C₃), un heterocicloalquileno (C₄), un heterocicloalquileno (C₅), un heterocicloalquileno (C₆), heterocicloalquileno (C₇), heterocicloalquileno (C₈) o un heterocicloalquileno (C₉).

30 "Heterociclilo" significa un radical de anillo monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico, donde el anillo puede ser aromático, saturado o parcialmente insaturado, y policíclico, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo.

35 "Hidroxi" significa el radical -OH.

"Cl₅₀" significa la concentración molar de un inhibidor que produce 50% de inhibición de la enzima diana.

40 "Imino" significa el radical -CR(=NR') y/o -C(=NR')-, en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Derivado de iminocetona" significa un derivado que comprende el resto -C(NR)-, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

45 "Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos, o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o a veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes que no son iguales se denomina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantiómeras de quiralidad opuesta. Una mezcla de dos formas enantiómeras se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2ⁿ⁻¹ parejas de enantiómeros, donde *n* es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereoisómero individual o como una mezcla de diastereoisómeros, denominada una "mezcla de diastereoisómeros". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación *R* y *S* de Cahn, Ingold y Prelog. Los convenios para la nomenclatura estereoquímica, procedimientos para determinar la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (p. ej., véase "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 2001).

65 "Grupo saliente" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente con el mismo en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en las condiciones de reacción (p. ej., alquilación). Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitar, halógeno (p. ej., F, Cl, Br y I), alquilo (p. ej., metilo y etilo) y sulfonilo (p. ej., mesilo, etanosulfonilo, bencenosulfonilo y tosilo), tiometilo, tienilo, dihalogenofosfinoilo, tetrahalogenofosfoxi, bencilo, isopropilo, acilo, y similares.

"Nitro" significa el radical -NO₂.

5 "Oxaalquilo" significa un alquilo, como se ha definido antes, excepto que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se sustituyen por átomos de oxígeno (-O- o -OR, en donde R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno

10 "Oxoalquilo" significa un alquilo, como se ha definido antes, excepto que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se sustituyen por grupos carbonilo (-C(=O)- o -C(=O)-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o haluro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más grupos carbonilo.

15 "Oxi" significa el radical -O- o -OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Por consiguiente, hay que indicar que el radical oxi puede estar sustituido además por una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxi incluyendo hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

20 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra forma, e incluye la que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

25 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables como se ha definido antes, y que tienen la actividad farmacológica deseable. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico ácido, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilbis(ácido 3-hidroxil-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de base que se pueden formar cuando protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares.

40 "Fosfonilo" significa "el radical -P(O)(OR)(OR')", en el que R y R' son hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que el radical fosfonilo puede estar sustituido además por una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos fosfonilo incluyendo ácidos fosfónicos y ésteres de fosfato y sulfonas.

45 "Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, espiránicos o con puente.

50 "Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o ellos mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados se puede encontrar en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

55 "Anillo" y "conjunto de anillo" significa un sistema carbocíclico o heterocíclico e incluye sistemas aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para los sistemas bicíclicos y policíclicos, los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, espiránicos o con puente.

60 "Sujeto" y "paciente" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (p. ej., perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

65 "Sustituido o no sustituido" significa que un resto dado puede consistir en solo sustituyentes hidrógeno por las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender además uno o más sustituyentes no hidrógeno por las valencias disponibles (sustituido) que por lo demás no se especifican por el nombre del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto etileno que está sustituido con -CH₃. En general, un sustituyente no hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que puede estar unido a un átomo del resto dado que se especifica que está

sustituido. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitar, restos aldehído, alquilo (C₁₋₁₀), alicíclico, alifático, alquilenos, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbocíclico, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halógeno, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, 5 oxaalquilo y oxoalquilo, cada uno de los cuales puede estar también opcionalmente sustituido o no sustituido. En una realización particular, los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitar, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxo, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo (C₁₋₁₀), ariloxilo (C₄₋₁₂), heteroariloxilo (C₁₋₁₀), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, fosfonilo, alquilo (C₁₋₁₀), halogenoalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonil-alquilo(C₁₋₁₀), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₁₀), sulfonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfinilalquilo (C₁₋₁₀), 10 fosfonilalquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo(C₁₋₁₀), aril-alquilo(C₁₋₁₀), heteroaril(C₁₋₁₀)-alquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂)-alquilo(C₁₋₅), heterobicicloaril(C₈₋₁₂)-alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂). Además, el sustituyente está el mismo opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional. En una realización particular, los ejemplos del sustituyente 15 adicional incluyen, pero sin limitar, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxo, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo (C₁₋₁₀), ariloxilo (C₄₋₁₂), heteroariloxilo (C₁₋₁₀), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), halogenoalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonil-alquilo (C₁₋₁₀), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₁₀), sulfonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfinilalquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₁₀), aril-alquilo(C₁₋₁₀), heteroaril(C₁₋₁₀)-alquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂)-alquilo(C₁₋₅), heterobicicloaril(C₈₋₁₂)-alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂).

"Sulfamoilo" significa el radical -OS(O)₂NRR', en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales.

25 "Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o -SO-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que el radical sulfinilo puede estar sustituido además con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfínicos, sulfonamidas, ésteres de sulfinilo y sulfóxidos.

30 "Sulfonamido" significa el radical -S(O)₂NR- y/o -S(O)₂NRR', -NR-S(O)₂- y/o -NR-S(O)₂R', en los que cada R y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Sulfonilo" significa el radical -SO₂- y/o -SO₂-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que el radical sulfonilo puede estar sustituido además con una variedad de sustituyentes para formar diferentes 35 grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar dicho tratamiento para la enfermedad.

40 "Tio" indica sustitución de un oxígeno por un azufre e incluye, pero sin limitar, grupos que contienen -SR-, -S- y =S.

"Tioalquilo" significa alquilo, como se ha definido antes, excepto que uno o más átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están sustituidos por átomos de azufre (-S- o -S-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente 45 adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más átomos de azufre.

"Tiocarbonilo" significa el radical -C(=S)- y/o -C(=S)-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que el radical tiocarbonilo puede estar sustituido además con una variedad de sustituyentes para formar 50 diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

"Tratamiento" o "tratar" significan cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) prevenir que aparezca la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero todavía no ha experimentado o presentado la patología o sintomatología de la enfermedad,

55 (2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), o

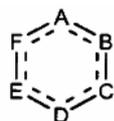
60 (3) mejorar la enfermedad en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., invertir la patología y/o sintomatología).

"Ureido" significa los radicales -NR-C(O)-NR'- y/o -N-C(O)-N-R", en los que R, R' y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional. Hay que indicar que el radical ureido puede estar sustituido además con una 65 variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos ureido.

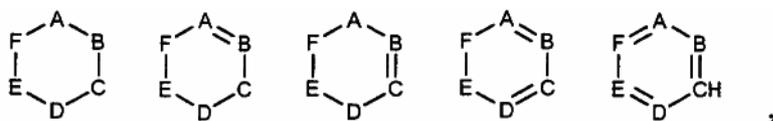
En relación con todas las definiciones proporcionadas en el presente documento, hay que indicar que las

definiciones deben interpretarse de forma abierta en el sentido de que se pueden incluir otros sustituyentes además de los especificados. Por lo tanto, un alquilo C₁ indica que hay un átomo de carbono, pero no indica cuales son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por lo tanto, un alquilo (C₁) comprende metilo (es decir, -CH₃) así como -CRR'R" donde R, R' y R" puede ser cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional donde el átomo unido al carbono es un heteroátomo o ciano. Por lo tanto, CF₃, CH₂OH y CH₂CN, por ejemplo, son todos alquilo (C₁). Igualmente términos tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

Un compuesto que tiene una fórmula que se representa con un enlace de trazos se pretende que incluya las fórmulas que tienen opcionalmente cero, uno o más dobles enlaces, como se ilustra y muestra a continuación.



representa



etc.

Además, los átomos que componen los compuestos de la presente invención se pretende que incluyen todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usa en el presente documento, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos del carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Descripción detallada de la invención

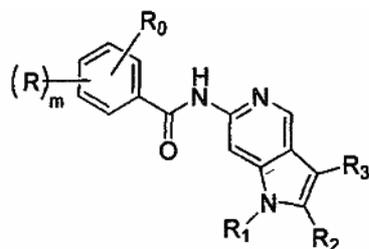
La presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar para inhibir la ASK1. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden dichos compuestos. Además, la presente invención se refiere a procedimientos y compuestos intermedios útiles para hacer los compuestos. Además, la presente invención se refiere a métodos para usar dichos compuestos.

Hay que indicar que los compuestos de la presente invención también pueden tener actividad para otros miembros de la misma familia de proteínas y por lo tanto se pueden usar para abordar estados patológicos asociados con estos otros miembros de la familia.

Compuestos de la invención

En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de ASK1.

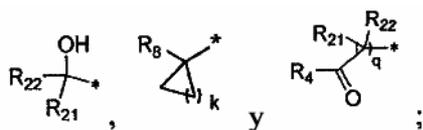
En una realización, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en el que:

m es 0, 1 ó 2;

R₀ se selecciona del grupo que consiste en



5 cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), alquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi (C₁₋₆), amino, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), hidroxialcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi (C₁₋₆), perhalogenoalcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), R₉-carbonil-alquilo(C₁₋₆), R₉-sulfonil-alquilo(C₁₋₆), R₉-carbonilo, y R₉-sulfonilo;

10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciano, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), cicloalqueno (C₄₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), sulfonilo, hetero(C₃₋₅)cicloalqueno, arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, amino, carbonilamino, sulfonilamino, cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₄₋₆), oxicarbonilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, en el que el amino, carbonilamino, sulfonilamino, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, y aminosulfonilo está cada uno no sustituido o sustituido además con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₃₋₆);

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo(C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), heteroalquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y arilo (C₄₋₆), con la condición de que cuando R₃ es hidrógeno y R₁ es alquilo, R₂ no es arilo, heteroarilo, o heterociclo;

30 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo(C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), heteroalquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅);

40 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

R₈ es -(CR₂₃R_{23'})_pOH;

45 R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

50 R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, y -O(CR₂₃R_{23'})_pOH;

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆);

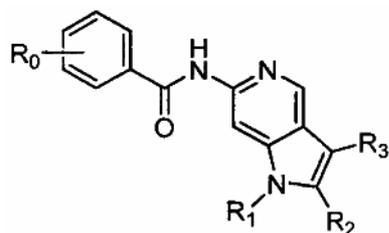
55 R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₁₋₆);

k es 1, 2, 3 ó 4;

60 p es 1, 2, 3 ó 4; y

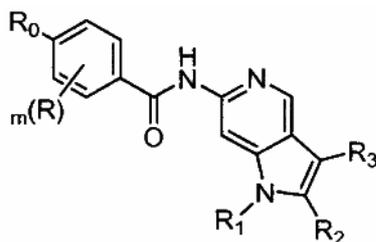
q es 1, 2, 3 ó 4.

En una variación de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

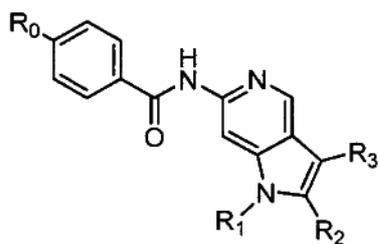


5

En otra variación de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

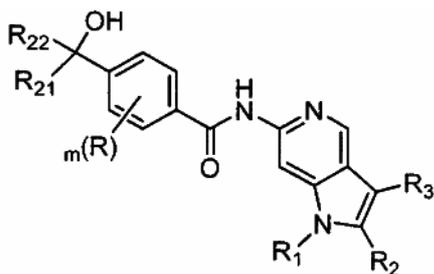


10 En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



15

En otra realización más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



en la que:

20 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

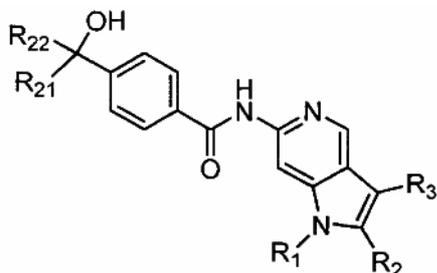
25

R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

30 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En una variación adicional de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



5

en la que:

10 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

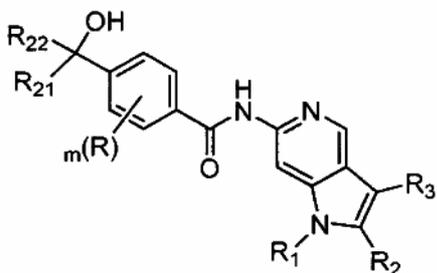
R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

15 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

20 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



25

en la que:

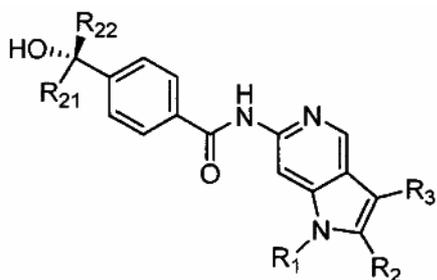
30 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

35 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

40 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



en la que:

5 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxilo (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

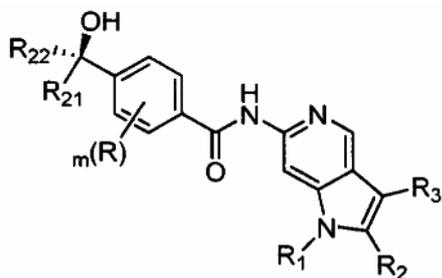
10 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

15 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

20



en la que:

25 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxilo (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

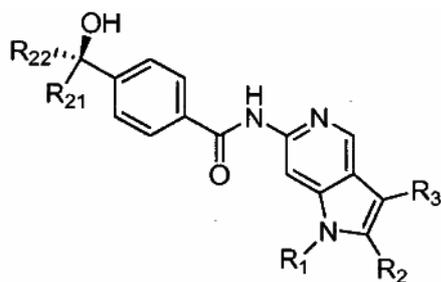
30 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

35 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

40



en la que:

- 5 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

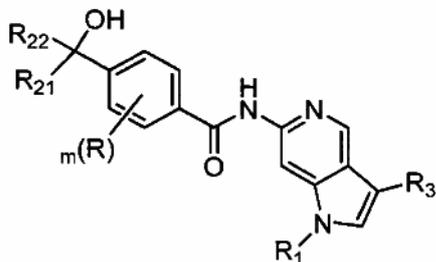
- 10 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

- 15 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

20



en la que:

- 25 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

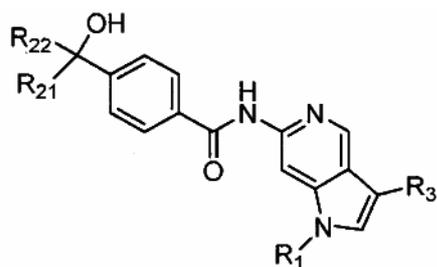
- 30 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

- 35 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

40



en la que:

5 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxilo (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

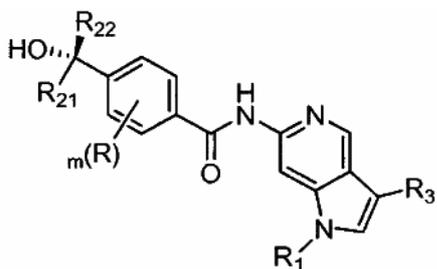
10 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

15 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

20



en la que:

25 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxilo (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

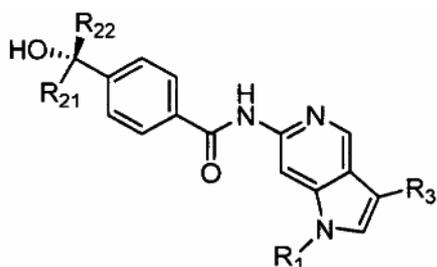
30 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

35 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:

40



en la que:

5 R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, y -O(CR₂₃R_{23'})_pOH,

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

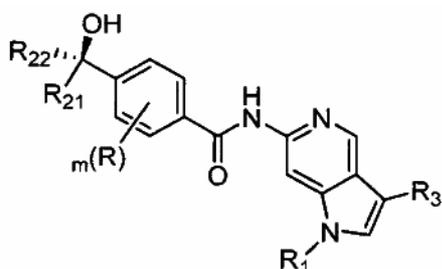
10

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido;

R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido; y p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

15

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



20

en la que:

R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, y -O(CR₂₃R_{23'})_pOH,

25

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido;

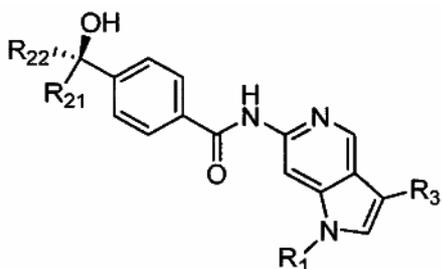
30

R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

35

En otra variación más de la realización anterior, los inhibidores de ASK1 de la presente invención tienen la fórmula:



en la que:

5 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

10 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

15 p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

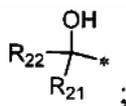
En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), halogenoalquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{3-6}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C_{1-6}), halogenoalcoxi (C_{1-6}), amino, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), halogenoalquilo (C_{1-6}), perhalogenoalquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), hidroxialcoxi (C_{1-6}), halogenoalcoxi (C_{1-6}), perhalogenoalcoxi (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), R_9 -carbonil-alquilo(C_{1-6}), R_9 -sulfonil-alquilo(C_{1-6}), R_9 -carbonilo, y R_9 -sulfonilo; y R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di- C_{1-6})alquil)amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6}).

30 En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C_{1-6}), halogenoalcoxi (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), halogenoalquilo (C_{1-6}), hidroxihalogenoalquilo (C_{1-6}), y halogenoalcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}).

35 En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C_{1-6}), $-OCHF_2$, $-OCF_3$, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C(CH_3)(OH)CF_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, aminoalquilo (C_{1-6}), hidroxicarbonilaminoalquilo (C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-carbonil-aminoalquilo(C_{1-6}), y alquil(C_{1-6})-carbonilaminoalquilo(C_{1-6}).

40 En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores,

R_0 es



45 R_{21} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_p-C(R_{23})_3$, $-(CR_{23}R_{23'})_pOH$, $-(CR_{23}R_{23'})_pC(O)R_{10}$, $-(CR_{23}R_{23'})_pS(O)_2R_{10}$, y $-O(CR_{23}R_{23'})_pOH$,

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C_{1-6}), (di-alquil(C_{1-6}))amino, alcoxi (C_{1-6}), y alquilo (C_{1-6});

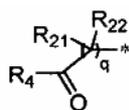
50 R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}) y halogenoalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

55 R_{23} y $R_{23'}$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_{1-6}), y cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

60 En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores,

R_0 es



q es 1, 2, 3 ó 4;

5 R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, y -O(CR₂₃R_{23'})_pOH,

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

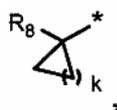
10 R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido;

15 R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores,

20 R₀ es



25 k es 1, 2, 3 ó 4;

R₈ es -(CR₂₃R_{23'})_pOH;

30 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido; y

35 p es 0, 1, 2, 3 ó 4.

40 En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₀ se selecciona del grupo que consiste en -C(CH₃)(CH₂OH)OH, -C(CH₃)(CH₂CH₂OH)OH, -C(CH₃)(CH(CH₃)OH)OH, -C(CH₃)(CH(CH₂CH₃)OH)OH, -C(CH₃)(CH(ciclopropil)OH)OH, -C(CF₃)(CH₂OH)OH, -C(CF₃)(CH₂CH₂OH)OH, -C(CF₃)(CH(CH₃)OH)OH, -C(CF₃)(CH(CH₂CH₃)OH)OH, -C(CF₃)(CH(ciclopropil)OH)OH, -CH(CH₂OH)OH, -CH(CH₂CH₂OH)OH, -C(CH₃)(C(O)OH)(OH), -C(CH₃)(C(O)NH₂)(OH), -C(CH₃)(S(O)₂NH₂)(OH), y -C(CH₃)(S(O)₂NH₂)(OH). En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₀ es -C(CH₃)(CH₂OH)OH. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₀ es -C(CH₃)₂OH.

45 En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciano, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), hidroxialqueno (C₂₋₆), dihidroxialquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alquilsulfonylo (C₁₋₆), hidroxycarbonil-alquilo(C₁₋₆), aminocarbonil-alquilo(C₁₋₆), hidroxisulfonyl-alquilo(C₁₋₆), y aminosulfonyl-alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonilamino-alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-sulfonylaminoalquilo(C₁₋₆), en los que el amino del aminocarbonil-alquilo(C₁₋₆), aminosulfonyl-alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-carbonilaminoalquilo(C₁₋₆), y alquil(C₁₋₆)-sulfonylaminoalquilo(C₁₋₆), está cada uno no sustituido o sustituido con mono- o di-alquilo(C₁₋₆).

55 En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y alquil(C₁₋₆)-sulfonylaminoalquilo(C₁₋₆), cada uno no sustituido o sustituido con mono- o di-alquilo(C₁₋₆). En otra realización más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, vinilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fenilmetilo, metilsulfonylmetilo, 2-hidroxipropan-2-ilo y 1,2-dihidroxietilo. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y metilsulfonylmetilo, cada uno no sustituido o sustituido con dichos 1-3 sustituyentes. En una variación adicional más de cada una de las

60

realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y metilsulfonilmetilo. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es ciclopropilo. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo.

En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), arilo (C₄₋₆), heteroarilo (C₁₋₅), sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo (C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo (C₁₋₆), sulfonil-alquilo (C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo (C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo (C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₆), y heterocicloalquilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y arilo (C₄₋₆).

En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₃₋₆), donde el alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₆) están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, cicloalquilo (C₃₋₆), y arilo (C₄₋₆). En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), hidroxialqueno (C₂₋₆), dihidroxialquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), alquilsulfonilo (C₁₋₆), hidroxicarbonil-alquilo (C₁₋₆), aminocarbonil-alquilo (C₁₋₆), hidroxisulfonil-alquilo (C₁₋₆), y aminosulfonil-alquilo (C₁₋₆), en los que el amino del aminocarbonil-alquilo (C₁₋₆) y aminosulfonil-alquilo (C₁₋₆) está cada uno no sustituido o sustituido con mono- o di-alquilo (C₁₋₆).

En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ se selecciona del grupo que consiste en ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, vinilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fenilmetilo, metilsulfonilmetilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo y 1,2-dihidroxietilo. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃). En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ es halógeno. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ es hidrógeno. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ es ciano. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂ es alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃).

En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), y cicloalquilo (C₃₋₆), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅). En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃). En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y fenilmetilo. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ es alquilo (C₁₋₆). En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ es hidrógeno. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ es halógeno. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ es cloro. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ es bromo. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ es metilo.

En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores:

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), y alquil(C₁₋₃)-sulfonilalquilo (C₁₋₃);

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), hidroxialqueno (C₂₋₆), dihidroxialquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃), alquilsulfonilo (C₁₋₆), hidroxicarbonil-alquilo (C₁₋₆), aminocarbonil-alquilo (C₁₋₆), hidroxisulfonil-alquilo (C₁₋₆), y aminosulfonil-alquilo (C₁₋₆); y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo (C₁₋₆).

En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), y (di-alquil(C₁₋₆))amino.

En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₈ es -CH₂OH.

5 En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), y (di-alquil(C₁₋₆))amino.

En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), y (di-alquil(C₁₋₆))amino.

10 En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁₋₆) y hidroxialquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) e hidroxialquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ es metilo. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ es -CH₂OH. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ es -CH₂CH₂OH. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ es hidroxilo. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(ciclopropilo)OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -O(CH₂)CH(OH)CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂ y -S(O)₂NH₂. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₁ es hidroximetilo.

25 En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es hidrógeno. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es metilo. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es CF₃.

30 En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es hidroxilo, alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es hidrógeno. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es metilo. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₂ es CF₃.

35 En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₃ es hidrógeno. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₃ es halógeno. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₃ es un alquilo (C₁₋₃) sustituido o no sustituido. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₂₃ es metilo.

40 En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, m es 0. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, m es 1. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, p es 1, 2, 3 ó 4. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, p es 1. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, k es 1. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, k es 2. En otra variación más de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, q es 1.

Los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitar:

45 N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;
N-(3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

50 N-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;
N-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

55 4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida;
N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;

60 N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;
N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;

65 N-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;
4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida;
N-(1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

N-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;

4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida;

5 N-(3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;

N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;

10 N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

15 4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-3-metilbenzamida;

N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida;

N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida;

20 N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida; y

N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-3-metilbenzamida.

25 Hay que indicar que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos. Por ejemplo, el compuesto comprende opcionalmente un sustituyente que se puede convertir in vivo en un sustituyente diferente tal como hidrógeno.

30 Hay que indicar además que el compuesto puede estar presente como una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede estar presente como un solo estereoisómero.

35 En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores y un excipiente farmacéutico. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para la administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración oral. En otra variación particular más, la composición es un comprimido. En otra variación particular más, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en la que la composición está adaptada para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, vía inhalación, vaginal, intraocular, vía suministro local (por ejemplo por catéter o prótesis endovascular), subcutánea, intraintraarticular e intratecal.

45 En otro más de sus aspectos, se proporciona un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para el que se va a administrar la composición, información de almacenamiento de la composición, información de dosificación e instrucciones relacionadas con cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

50 En otro más de sus aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones y variaciones anteriores; y materiales de envasado. En una variación, el material de envasado comprende un recipiente para albergar el compuesto. En una variación particular, el envase comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado patológico para el que se va a administrar el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones relacionadas con cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

60 En otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere a medicamentos para tratar un estado patológico. En particular, un medicamento para tratar enfermedades y afecciones en las que la ASK1 tiene una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico. Más en particular, medicamentos para tratar los estados patológicos que se describen en los procedimientos de uso de los compuestos de la invención.

65

Sales e hidratos de inhibidores de ASK1

Debe reconocerse que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y se pueden administrar opcionalmente en forma de sales e hidratos, que se convierten in vivo en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, está dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención y usarlos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen una forma de base libre, los compuestos se pueden preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, p. ej., hidroháluros tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro; otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.: y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de adición de ácido adicionales de la presente invención incluyen, pero sin limitar: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (a partir del ácido múxico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de base libre típicamente diferirán algo de sus respectivas formas de sales en las propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas formas de base libre para el propósito de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen una forma de ácido libre, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas bases son hidróxidos de metales alcalinos incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metales alcalinos, p. ej., etanolato potásico y propanolato sódico; y diferentes bases orgánicas tales como hidróxido amónico, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También están incluidas las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Las sales de base adicionales de la presente invención incluyen, pero sin limitar, sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, pero sin limitar, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, p. ej., arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N-dibenciletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Debe reconocerse que las formas de ácido libre típicamente diferirán algo de sus respectivas formas de sales en las propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas formas de ácido libre para el propósito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo (C₁₋₄), p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo; sulfatos de di-alquilo (C₁₋₄), p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀₋₁₈), p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁₋₄), p. ej., cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Dichas sales permiten la preparación de compuestos de la presente invención tanto solubles en agua como solubles en aceite.

Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (p. ej., ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperóxibenzoico, o similares), en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos se pueden preparar a partir del N-óxido de un material de partida adecuado.

También se pueden hacer derivados protegidos de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de técnicas que se pueden aplicar para la creación de grupos protectores y su eliminación, se pueden encontrar en P.G.M. Wuts y T.W. Greene en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4ª edición, John Wiley and Sons, 2007.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar de forma convencional, o formar durante el procedimiento de la invención, como solvatos (p. ej. hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma convencional por recristalización en una mezcla de disolvente

acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se pretende que abarque cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que se usa en forma de una sal del mismo, en especial cuando la sal confiere al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas comparadas con la forma libre del compuesto o una forma de sal diferente del compuesto. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también puede conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto que previamente no tenía, y puede incluso afectar de forma positiva a la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. Un ejemplo de una propiedad farmacocinética que puede ser afectada de forma favorable es la forma en la que el compuesto es transportado a través de las membranas celulares, lo que a su vez puede afectar de forma directa y favorable a la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y diferentes factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar de forma crítica a la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto normalmente depende del carácter de la forma de sal particular del mismo, que se usa. Un experto en la materia apreciará que una disolución acuosa del compuesto proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el cuerpo de un sujeto que se está tratando, mientras que las disoluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas farmacéuticas sólidas, darán como resultado la absorción menos rápida del compuesto.

Usos para los compuestos de la invención

La ASK1 activa las rutas proapoptóticas de p38 y JNK en respuesta al estrés medioambiental. Wang y col. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 31607-31611; Ichijo y col. *Science* 1997, 275, 90-94. ASK1 induce la apoptosis a través de las cascadas de ASK1-p38/JNK en respuesta a estreses proapoptóticos (p. ej. estrés oxidativo y por TNF) y estreses patógenos (p. ej., estrés del ER, producción de ROS inducida por GPCR y A β). El exceso de expresión de ASK1 natural o constitutivamente activa induce la apoptosis en diferentes células a través de la activación de caspasa dependiente de mitocondria. Saitoh y col. *EMBO J.* 1998, 17:2596-2606; Kanamoto y col. *Mol. Cell Biol.* 2000, 20, 196-204; Hatai y col. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 26576-2658.

La apoptosis tiene una función esencial en el desarrollo normal y homeostasia de tejidos; de modo que cuando se desregula contribuye a múltiples enfermedades incluyendo, pero sin limitar, la amiloidosis, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, cánceres, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos óseos destructivos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, reperfusión/isquemia en accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades hematológicas y enfermedades urológicas. Thompson, *Science* 1995, 267, 1456-1462; Yuan y Yanker *Nature* 2000, 407, 802-809; Los y col. *Immunity* 1999, 10, 629-639; Aridor y Balch, *Nat. Med.* 1999, 5, 745-751; Kopito y Ron, *Nat. Cell Biol.* 2000, 2, E207-E209; Nakagawa y col. *Nature* 2000, 403, 98-103; Imai y col. *Cell* 2001, 105, 891-902; Harding y col. *Mol. Cell* 2001, 7, 1153-1163; y Nishitoh y col. *Genes Dev.* 2002, 16, 1345-1355.

Estudios recientes pusieron de manifiesto que la ASK1 contribuye no solo a la regulación de la muerte celular, sino que también tiene diversas funciones en la decisión del destino celular tal como respuestas de citoquinas, diferenciación celular, y respuestas inmunitarias innatas. Matsukawa y col. *J. Biochem.* (Toyko) 2004, 136, 261-265. Sayama y col. *J. Biol. Chem.* 2000, 276:999-1004; Takeda y col. *J. Biol. Chem.* 2000, 275:9805-9813; Sagasti y col. *Cell* 2001, 105:221-232; Kim y col. *Science* 2002, 297:623-626; Nishitoh y col. *Genes Dev.* 2002, 16:1345-1355; Matsukawa y col. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 587-592; Tobiume y col. *EMBO Rep.* 2001, 2:222-228; Imoto, y col. *Diabetes* 2006, 55:1197-1204. La ASK1 constitutivamente activa induce protuberancias neuríticas en células PC12. La ASK1 es activada por CaMKII, que activa la ruta de ASK1-p38 en neuronas, lo que sugiere que la ASK1 puede tener funciones críticas en la plasticidad sináptica. Además, la ruta de TRAF6-ASK1-p38 tiene una función esencial en las respuestas inmunitarias inflamatorias e innatas. Hayakawa y col. *Microbes and Infection* 2006, 8, 1098-1107. También se ha demostrado que ASK1 tiene una función en la patogénesis de la resistencia a la insulina inducida por TNF α . El exceso de expresión de ASK1 natural aumenta la fosforilación de serina del sustrato receptor de insulina (IRS)-1, y disminuye la fosforilación de tirosina estimulada por insulina de IRS-1, conduciendo al deterioro de la señalización de insulina. Imoto, y col. *Diabetes* 2006, 55:1197-1204.

Por consiguiente, la modulación de la actividad de ASK1 por los compuestos de la invención tendría impacto en múltiples enfermedades y afecciones; en particular, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades óseas destructivas, enfermedades infecciosas, enfermedades y afecciones que son mediadas por proteínas proinflamatorias inducibles, reperfusión/isquemia en accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, enfermedades respiratorias, ataques cardíacos, isquemia miocárdica, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, isquemia hepática, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, respuestas inmunitarias patológicas, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades hematológicas y enfermedades urológicas.

Las enfermedades metabólicas que se pueden tratar o prevenir con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia diabética, alteración de la tolerancia a la

glucosa (ATG), glucosa plasmática en ayunas alterada (GAA), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito, obesidad y complicaciones asociadas con la diabetes incluyendo neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral, síndrome del intestino corto y enfermedad renal. Las afecciones mediadas por inhibidores de la ASK1 de la invención incluyen además hiperlipidemia tal como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arteriosclerosis, hipertensión; infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, enfermedad de Alzheimer (Nakagawa y col. *Nature* 2000, 403, 98-103), enfermedad de Parkinson (Imai y col. *Cell* 2001, 105, 891-902), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), epilepsia, convulsiones, enfermedad de Huntington, enfermedades por poliglutaminas (Nishitoh y col. *Genes Dev.* 2002, 16, 1345-1355), lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa, incluyendo enfermedad neurodegenerativa dirigida por apoptosis, causada por lesión traumática, hipoxia aguda, isquemia o neurotoxicidad inducida por glutamato.

Las enfermedades autoinmunitarias que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, esclerosis múltiple, o síndrome de Sjogren.

Los trastornos óseos destructivos que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, la osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Las enfermedades infecciosas que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, septicemia, choque séptico y Shigellosis.

Las enfermedades y afecciones que son mediadas por proteínas proinflamatorias inducibles que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, edema, analgesia, fiebre y dolor tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor por cáncer, dolor dental y dolor por artritis.

Otras afecciones que son mediadas por la ASK1 y se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitar, isquemia/reperfusión en accidente cerebrovascular, ataques cardíacos, isquemia miocárdica, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, isquemia hepática, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, respuestas inmunitarias patológicas, tales como las causadas por la activación de linfocitos T y agregación de plaquetas inducida por trombina.

Terapia de combinación

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico con inhibidores de la ASK1 de acuerdo con la presente invención. Las terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden usar, por ejemplo, para: 1) potenciar el o los efectos terapéuticos del uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más agentes terapéuticos distintos; 2) reducir los efectos secundarios presentados por uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más agentes terapéuticos distintos, y/o 3) reducir la dosis eficaz del uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más agentes terapéuticos distintos. Hay que indicar que la terapia de combinación se pretende que cubra cuando los agentes se administran uno antes o después del otro (terapia secuencial) así como cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

La presente invención se refiere en particular al uso de los compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes antidiabéticos distintos. Los ejemplos de dichos agentes antidiabéticos distintos incluyen, pero sin limitar, moduladores de la ruta de señalización de insulina, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa), e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFAT); compuestos que inducen una producción de glucosa hepática desregulada, tal como inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK); potenciadores de la sensibilidad a la insulina (sensibilizadores de insulina); potenciadores de la secreción de insulina (secretagogos de insulina); inhibidores de la alfa-glucosidasa; inhibidores del vaciado gástrico; activadores de la glucoquinasa, agonistas de receptores de GLP-1, agonistas de receptores de GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina; y antagonistas α_2 -

adrenérgicos. Los inhibidores de ASK1 se pueden administrar con dichos al menos un compuesto antidiabético distinto de forma simultánea como una dosis individual, al mismo tiempo como dosis separadas, o de forma secuencial (es decir, donde uno se administra antes o después de administrar el otro).

5 Los ejemplos de inhibidores de PTPasa que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 6.057.316, 6.001.867, y publicaciones PCT n° WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, y WO 99/15529.

10 Los ejemplos de inhibidores de GFAT que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en *Mol. Cell Endocrinol.* 1997, 135(1), 67-77.

Los ejemplos de inhibidores de G6Pasa que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en las publicaciones PCT n° WO 00/14090, WO 99/40062 y WO 98/40385, publicación de patente europea EP682024 y *Diabetes* 1998, 47,1630-1636.

15 Los ejemplos de inhibidores de F-1,6-BPasa que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en las publicaciones PCT n° WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 y WO 98/39342.

20 Los ejemplos de inhibidores de GP que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en la patente de EE.UU. n° 5.998.463, publicaciones PCT n° WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 y WO9639385 y publicaciones de patentes europeas EP 978279 y EP 846464.

25 Los ejemplos de antagonistas del receptor de glucagón que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.880.139 y 5.776.954, publicaciones PCT n° WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 y WO 98/04528 y los descritos en *Bioorg Med. Chem. Lett.* 1992, 2, 915-918, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5150-5157, y *J. Biol Chem.* 1999, 274, 8694-8697.

30 Los ejemplos de inhibidores de PEPCK que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en la patente de EE.UU. n° 6.030.837 y *Mol. Biol. Diabetes* 1994, 2, 283-99.

35 Los ejemplos de inhibidores de PDHK que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, los descritos en *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2741-2746.

Los ejemplos de los potenciadores de la sensibilidad a la insulina que se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluyen, pero sin limitar, inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor retinoide X (RXR), agonistas de AR beta-3, moduladores de UCP, tiazolidinadonas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gamma de tipo no glitazona, agonistas dobles de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y biguanidas tales como la metformina.

40 X (RXR), agonistas de AR beta-3, moduladores de UCP, tiazolidinadonas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gamma de tipo no glitazona, agonistas dobles de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y biguanidas tales como la metformina.

Los ejemplos de inhibidores de GSK-3 incluyen, pero sin limitar, los descritos en las publicaciones PCT n° WO 00/21927 y WO 97/41854.

45 Los ejemplos de moduladores de RXR incluyen, pero sin limitar, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 y 5.506.102 y publicaciones PCT n° WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068 y WO93/23431.

50 Los ejemplos de agonistas de AR beta-3 incluyen, pero sin limitar, CL-316,243 (Lederle Laboratories) y los descritos en la patente de EE.UU. n° 5.705.515 y publicaciones PCT n° WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556 y WO 97/37646.

55 Los ejemplos de moduladores de UCP incluyen agonistas de UCP-1, UCP-2 y UCP-3. Los ejemplos de moduladores de UCP incluyen, pero sin limitar, los descritos en Vidal-Puig y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 235(1), 79-82.

60 Los ejemplos de moduladores de PPAR antidiabéticos tiazolidinadonas (glitazonas) incluyen, pero sin limitar, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-

fenilsulfonil)tiiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiiazolidina-2,4-diona (pioglitazona; comercializada con la marca registrada ACTOS™), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiiazolidina-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011), y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

Los ejemplos de agonistas de PPAR gamma de tipo no glitazona incluyen, pero sin limitar, los análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, tales como GI-262570, reglixano (JTT501), y FK-614 y metaglidasen (MBX-102).

Los ejemplos de agonistas dobles de PPAR gamma/PPAR alfa incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación PCT nº WO 99/08501 y *Diabetes* 2000, 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar y naveglitazar.

Los ejemplos de compuestos antidiabéticos que contienen vanadio incluyen, pero sin limitar, los descritos en la patente de EE.UU. nº 5.866.563.

La metformina (dimetildiguánida) y su sal de hidrocloreuro se comercializa con la marca registrada GLUCOPHAGE™.

Los ejemplos de potenciadores de la secreción de insulina incluyen, pero sin limitar, antagonistas del receptor de glucagón (como se ha descrito antes), derivados de sulfonilurea, hormonas incretina o miméticos de los mismos, en especial el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas del receptor de imidazolina de células beta, y secretagogos de insulina de actuación corta, como derivados de ácido fenilacético antidiabéticos, derivados de D-fenilalanina antidiabéticos, y mitiglinida y sales farmacéuticas aceptables de los mismos.

Los ejemplos de derivados de sulfonilurea incluyen, pero sin limitar, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibomurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida; glimepirida y gliclazida. La tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibomurida, gliquidona, glisoxepid y glimepirida se pueden administrar en la forma en la que están comercializados con las marcas registradas RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARIL™, respectivamente.

Los ejemplos de agonistas de GLP-1 incluyen, pero sin limitar, los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.120.712, 5.118.666 y 5.512.549, y publicación PCT nº WO 91/11457. En particular, los agonistas de GLP-1 incluyen aquellos compuestos de tipo GLP-1 (7-37) en cuyo compuesto el grupo funcional amida del carboxi terminal de la Arg³⁶ es desplazado con Gly a la posición 37 de la molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ y variantes y análogas de la misma, incluyendo GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetyl-LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1.

Un ejemplo particular de un agonista de GLP-1 es exendatida, una amida peptídica de 39 aminoácidos, que es comercializada con la marca registrada BYETTA™. La extendatida tiene la fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S y peso molecular de 4186,6 Daltons. La secuencia de aminoácidos de la extendatida es la siguiente: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Los ejemplos del péptido 2 similar a glucagón (GLP-2) o agonistas de GLP-2 incluyen, pero sin limitar, los descritos en la patente de EE.UU. nº 7.056.886 y publicaciones PCT nº WO 00/53208, WO 01/49314 y WO 03/099854. Un ejemplo particular de un agonista de GLP-2 es TEDUGLUTIDE™, una amida peptídica de 39 aminoácidos (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

Los ejemplos de antagonistas del receptor imidazolina de células beta incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación PCT nº WO 00/78726 y *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 278, 82-89.

Un ejemplo de un derivado de ácido fenilacético antidiabético es la repaglinida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Los ejemplos de derivados de D-fenilalanina antidiabéticos incluyen, pero sin limitar nateglinida (N-[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, documentos EP 196222 y EP 526171) y repaglinida (ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzoico, documentos EP 0147850 A2 y EP 0207331 A1). La nateglinida se pretende que incluya las formas cristalinas particulares (polimorfos) descritas en la patente de EE.UU. nº 5.488.510 y publicación de patente europea nº EP 0526171 B1. La repaglinida y nateglinida se pueden administrar en la forma en la que se comercializan con las marcas registradas NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen, pero sin limitar, acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (voglibosa) y el derivado de miglitol 1-desoxinojirimicina. La acarbosa es la 4",6"-didesoxi-4'-[(1S)-

(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-2-ciclohexenilamino)maltotriosa. La estructura de la acarbosa también se puede describir como O-4,6-didesoxi-4-[[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]-amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alga-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil. (Patente de EE.UU. nº 4.062.950 y publicación de patente europea nº EP 0226121). La acarbosa y el miglitol se pueden administrar en las formas en la que son comercializados con las marcas registradas GLUCOBAY™ y DIASTABOL 50™ respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores del vaciado gástrico distintos de GLP-1 incluyen, pero sin limitar, los descritos en *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85(3), 1043-1048, y *Diabetes Care* 1998, 21, 897-893, en especial la amilina y análogos de la misma tales como pramlintida. La amilina se describe en *Diabetologia*, 1996, 39, 492-499.

Los ejemplos de antagonistas α_2 -adrenérgicos incluyen, pero sin limitar, midaglizol que se describe en *Diabetes* 1987, 36, 216-220. La insulina que se puede usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención incluye, pero sin limitar, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas bovino o de cerdo; preparaciones de insulina humana sintetizadas por ingeniería genética usando *Escherichia coli* o levaduras; insulina-zinc; insulina-zinc protamina; fragmento o derivado de insulina (p. ej., INS-1) y una preparación de insulina oral.

En una realización particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención, se selecciona del grupo que consiste en nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibomurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, gliempirida y gliclazida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de la preparación y formulación de inhibidores de PTPasa, inhibidores de GSK-3, compuestos miméticos moléculas pequeñas, inhibidores de GFAT, inhibidores de G6Pasa, antagonistas del receptor de glucagón, inhibidores de PEPCK, inhibidores de F-1,6-BPasa, inhibidores de GP, moduladores de RXR, agonistas de AR beta-3, inhibidores de PDHK, inhibidores del vaciado gástrico y moduladores de UCP, se describen en las patentes, solicitudes y referencias proporcionados en el presente documento.

En el caso de terapia de combinación con el compuesto I, el otro compuesto antidiabético se puede administrar (p. ej., ruta y forma farmacéutica) de una forma conocida para dichos compuestos. Los inhibidores de ASK1 de la invención y los otros compuestos antidiabéticos se pueden administrar de forma secuencial (es decir, separados en el tiempo) o al mismo tiempo, sea uno tras otro por separado en dos formas farmacéuticas separadas o en una forma farmacéutica individual combinada. En una realización particular, el otro compuesto antidiabético se administra con inhibidores de ASK1 de la invención como una forma farmacéutica combinada individual. La dosis del compuesto antidiabético se puede seleccionar de la variedad que se sabe que se usa en clínica para dicho compuesto. Cualquier compuesto terapéutico de las complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipidémicos, compuestos antiobesidad o compuestos antihipertensivos, se pueden usar en combinación con inhibidores de ASK1 de la invención de la misma forma que los compuestos antidiabéticos anteriores. Los ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas incluyen, pero sin limitar, inhibidores de aldosa reductasa tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neutróficos y compuestos crecientes de los mismos tales como NGF, NT-3, BDNF y promotores de la producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372 (p. ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de neurogénesis tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y piridoxamina; depuradores de oxígeno reactivo tales como ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexiletina; agonistas del receptor de somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1). Los ejemplos de compuestos antihiperlipidémicos incluyen, pero sin limitar, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la escualeno sintasa tales como los compuestos descritos en el documento WO97/10224 (p. ej., ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético); compuestos fibrato tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores de ACAT tales como avasimiba y eflucimiba; resinas intercambiadoras de aniones tales como colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y esteroides vegetales tales como esteroles de soja y γ -orizanól. Los ejemplos de compuestos antiobesidad incluyen, pero sin limitar, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas del receptor canabinoide tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de grelina; inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tales como BVT-3498; inhibidores de lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de AR beta-3 tales como AJ-9677; anorexígenos peptídicos tales como leptina y CNTF (factor neurotrófico ciliar); agonistas de colecistoquinina tales como linitript y FPL-15849; y disuasivos alimentarios tales como P-57. Los ejemplos de los compuestos antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartán cilexetilo, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, tasosartán y ácido 1-[[[2-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de canales de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; agentes de apertura de

canales de potasio tales como levromakalima, L-27152, AL0671 y NIP-121; y clonidina.

La estructura de los agentes activos identificados en el presente documento por números de códigos, nombres genéricos o comerciales se puede obtener de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, p. ej. patentes internacionales (p. ej. IMS World Publications). El correspondiente contenido de los mismos se incorpora en el presente documento por referencia. Cualquier experto en la materia puede identificar totalmente los agentes activos y, basándose en estas referencias, también puede fabricar y ensayar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de ensayo convencionales, tanto in vitro como in vivo.

10 Composiciones que comprenden inhibidores de ASK1

Se puede usar una gran variedad de composiciones y procedimientos de administración junto con los compuestos de la presente invención. Dichas composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales y otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. Además, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, y/o uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formulada de una forma adecuada para la vía de administración que se va a usar. Para la administración oral, se usan típicamente cápsulas y comprimidos. Para la administración parenteral, típicamente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado como se describe en la presente memoria.

Las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención se pueden administrar o coadministrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, suministro local (por ejemplo, por catéter o prótesis endovascular), subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención también se pueden administrar o coadministrar en formas de dosificación de liberación lenta.

Los inhibidores de ASK1 y las composiciones que los comprenden se pueden administrar o coadministrar en cualquier forma farmacéutica convencional. La coadministración en el contexto de esta invención, se pretende que signifique la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de ASK1, en el transcurso de un tratamiento coordinado para lograr un resultado clínico mejorado. Dicha coadministración también puede ser coextensiva, es decir, que se produce durante periodos de tiempo que se solapan.

Las disoluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes componentes; un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol y otros disolventes sintéticos; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y sulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes alcalinos o acidificantes, o tampones tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales opcionalmente pueden estar encerradas en ampollas, jeringas desechables, o viales de una dosis o múltiples dosis hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan solubilidad insuficiente, se pueden usar procedimientos para solubilizar los compuestos. Dichos procedimientos son conocidos para el experto en la materia, e incluyen, pero sin limitar, usar codisolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usar tensioactivos, tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato sódico acuoso. También se pueden usar derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos, en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

Mediante la mezcla o adición de compuestos de acuerdo con la presente invención a una composición, se puede formar una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la composición resultante dependerá de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto, y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz necesaria para mejorar la enfermedad que se trata se puede determinar empíricamente.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se proporcionan opcionalmente para la administración a seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, y disoluciones o suspensiones orales, y emulsiones de agua-aceite que contienen adecuadas de los compuestos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente las sales de sodio de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y derivados de los mismos típicamente se formulan y administran en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Las formas de dosis unitarias, como se usa en el presente

documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos o animales y envasadas de forma individual como se conoce en la materia. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas, comprimidos o cápsulas envasados de forma individual. Las formas de dosis unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un solo recipiente para administrar en forma de dosis unitarias separadas. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de ml o litros. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están separadas en los envases.

Además de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato magnésico, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como gelatina de goma arábica, glucosa, molasas, polivinilpirrolidona, celulosas y derivados de acetato, citrato sódico, crospovidonas y otros aglutinantes conocidos para los expertos en la materia. Las composiciones que se pueden administrar farmacéuticamente como líquidos se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o mezclando de otra forma un compuesto activo como se ha definido antes y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares para formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, o agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y otros agentes similares. Los procedimientos actuales para preparar dichas formas de dosificación son conocidas en la materia, o serán evidentes para los expertos en la materia; véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams, and Wilkins Publisher, 21^a edición, 2005. La composición o formulación que se va a administrar en cualquier caso contendrá una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente invención para reducir la actividad de la ASK1 in vivo, tratando de esta forma el estado patológico del sujeto.

Las formas farmacéuticas o composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en el intervalo de 0,005% a 100% (peso/peso) comprendiendo el resto sustancias adicionales tales como las descritas en el presente documento. Para administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender opcionalmente uno cualquiera o más excipientes usados habitualmente, tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato magnésico, sacarina sódica, talco. Dichas composiciones incluyen disoluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero sin limitar, implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como colágeno, acetato de etilenvinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poliorioésteres, poli(ácido láctico) y otros. Los procedimientos para preparar estas formulaciones son conocidas para los expertos en la materia. Las composiciones pueden contener opcionalmente 0,01%-100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de ASK1, opcionalmente 0,1-95%, y opcionalmente 1-95%.

Las sales, preferiblemente sales de sodio, de los inhibidores se pueden preparar con excipientes para proteger los compuestos frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como formulaciones o recubrimientos de liberación en el tiempo. Las formulaciones pueden incluir además otros compuestos activos para obtener las combinaciones de propiedades deseadas.

A. Formulaciones para la administración oral

Las formas farmacéuticas orales pueden ser un sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas farmacéuticas sólidas incluyen, pero sin limitar, comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Los ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen pastillas para chupar, masticables y comprimidos que pueden ser gastroresistentes, grageas o con recubrimiento de película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura o blanda. Los gránulos y polvos se pueden proporcionar en una forma no efervescente o efervescente. Cada uno puede combinarse con otros ingredientes conocidos para el experto en la materia.

En algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la presente invención se proporcionan como formas farmacéuticas sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas para chupar y similares pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un agente deslizante; un agente edulcorante; y un agente de sabor.

Los ejemplos de aglutinantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, celulosa microcristalina, goma de tragacanto, disolución de glucosa, mucílago de goma arábica, disolución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

ES 2 445 917 T3

- Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.
- 5 Los ejemplos de diluyentes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico.
- Los ejemplos de agentes deslizantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, dióxido de silicio coloidal.
- 10 Los ejemplos de agentes disgregantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.
- 15 Los ejemplos de agentes colorantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.
- Los ejemplos de agentes edulcorantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato sódico y sacarina, y cualquier número de aromas liofilizados.
- 20 Los ejemplos de agentes de sabor que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tal como, pero sin limitar, menta y salicilato de metilo.
- 25 Los ejemplos de agentes humectantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico polioxietilenado.
- Los ejemplos de recubrimientos antieméticos que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca amoniacada y acetato ftalatos de celulosa.
- 30 Los ejemplos de recubrimientos de película que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.
- Si se desea la administración oral, la sal del compuesto se puede proporcionar opcionalmente en una composición que la proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un recubrimiento gastrorresistente que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también se puede formular en combinación con un antiácido u otros ingredientes similares.
- 35 Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede comprender además adicionalmente un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden comprender adicionalmente de forma opcional varios materiales distintos para modificar la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes gastrorresistentes.
- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, pulverizador, goma de mascar o similar. Un jarabe puede comprender opcionalmente, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.
- 45 Los compuestos de la presente invención también se pueden mezclar con otros materiales activos que no perjudiquen a la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores H2 y diuréticos. Por ejemplo, si se usa un compuesto para tratar el asma o la hipertensión, se puede usar con otros broncodilatadores y agentes antihipertensivos, respectivamente.
- 50 Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en comprimidos que comprenden los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitar, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes de sabor y agentes humectantes. Los comprimidos gastrorresistentes, debido al recubrimiento gastrorresistente, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos neutros o alcalinos. Las grageas pueden ser comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con película pueden ser comprimidos que se han recubierto con polímeros y otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos múltiples pueden ser comprimidos hechos por más de un ciclo de compresión usando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas previamente. También se pueden usar agentes colorantes en los comprimidos. Se pueden usar agentes de sabor y edulcorantes en los comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.
- 55 Los ejemplos de formas farmacéuticas orales líquidas que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.
- 60
- 65

5 Los ejemplos de disoluciones acuosas que se pueden usar incluyen, pero sin limitar, elixires y jarabes. Como se usa en el presente documento, los elixires se refieren a preparaciones transparentes, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en elixires, incluyen, pero sin limitar, disolventes. Los ejemplos particulares de disolventes que se pueden usar incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Como se usa en el presente documento, los jarabes se refieren a disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden comprender además opcionalmente un conservante.

10 Las emulsiones se refieren a sistemas de dos fases en los que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños en otro líquido. Las emulsiones pueden ser opcionalmente emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en emulsiones incluyen, pero sin limitar, líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.

15 Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos no efervescentes para reconstituir en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos efervescentes para reconstituir en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

20 Los agentes colorantes y de sabor se pueden usar opcionalmente en todas las formas farmacéuticas anteriores.

Los ejemplos particulares de conservantes que se pueden usar incluyen glicerina, metil y propilparbén, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol.

25 Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que se pueden usar en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos particulares de agentes emulsionantes que se pueden usar incluyen gelatina, goma arábica, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de sorbitán polioxietileno.

30 Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, goma Veegum y goma arábica. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales tales como ciclamato sódico y sacarina.

35 Los ejemplos particulares de agentes humectantes que se pueden usar incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y éter laurílico polioxietileno.

Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico y tartárico.

40 Las fuentes de dióxido de carbono que se pueden usar en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de los mismos.

45 Los ejemplos particulares de agentes de sabor que se pueden usar incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

50 Para una forma farmacéutica sólida, la disolución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, preferiblemente se encapsula en una cápsula de gelatina. Dichas disoluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las patentes de EE.UU. nº 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma farmacéutica líquida, la disolución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para poder medir fácilmente para la administración.

55 Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (p. ej., carbonato de propileno) y otros tales como vehículos, y encapsulando estas disoluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las patentes de EE.UU. nº Re 28.819 y 4.358.603.

60 B. Preparaciones inyectables, disoluciones y emulsiones

65 La presente invención también se dirige a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención por administración parenteral, en general caracterizadas por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Las preparaciones inyectables se pueden preparar por cualquier forma convencional, por ejemplo como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar junto con las preparaciones inyectables de acuerdo con la presente invención, incluyen, pero sin limitar, agua, disolución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender opcionalmente cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas
 5 tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad y otros agentes similares, tales como por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de modo que se mantiene un nivel constante de dosificación (véase, p. ej., la patente de EE.UU. 3.710.795), también está contemplada en el presente documento. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones
 10 parenterales depende mucho de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las formulaciones incluye las administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para la administración parenteral incluyen disoluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en el presente documento,
 15 listos para combinar con un disolvente justo antes de usar, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinar con un vehículo, justo antes de usar y emulsiones estériles. Las disoluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Para la administración intravenosa, los ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero sin limitar, disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato (PBS), y disoluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar opcionalmente en preparaciones parenterales incluyen, pero sin limitar, vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o de quelación, y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que se pueden usar opcionalmente incluyen inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactato.

Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que se pueden usar opcionalmente incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.

Se pueden añadir agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a preparaciones parenterales en particular cuando las preparaciones se envasan en recipientes de dosis múltiples y por lo tanto diseñadas para almacenarlas y retirar múltiples partes alícuotas. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que se pueden usar incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de metilo y propilo del ácido *p*-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que se pueden usar incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los ejemplos de tampones que se pueden usar incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que se pueden usar incluyen bisulfato sódico. Los ejemplos de anestésicos locales que se pueden usar incluyen hidrocloreuro de procaína. Los
 45 ejemplos de agentes de suspensión y dispersión que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que se pueden usar incluyen polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA.

Los excipientes farmacéuticos también pueden incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con el agua e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral se puede ajustar de modo que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente eficaz suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La
 55 concentración exacta de un inhibidor y/o la dosificación que se va a usar dependerá finalmente de la edad, peso y afección del paciente o animal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se pueden envasar en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles como se conoce y practica en la
 60 materia.

Las preparaciones inyectables se pueden diseñar para la administración local y sistémica. Típicamente, se formula una dosificación terapéuticamente eficaz para que contenga una concentración de al menos aproximadamente 0,1% en p/p hasta aproximadamente 90% en p/p o más, preferiblemente más de 1% en p/p del inhibidor de ASK1 al tejido o tejidos tratados. El inhibidor se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una serie de dosis más
 65 pequeñas para administrar en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del

tratamiento será una función del sitio en donde la composición se administra por vía parenteral, el excipiente y otras variables que se pueden determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de datos in vivo o in vitro. Hay que indicar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Hay que entender además que para cualquier sujeto particular, puede ser necesario ajustar los regímenes de dosificación específica a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por lo tanto, los intervalos de concentración expuestos en el presente documento se pretende que sean de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

El inhibidor de ASK1 opcionalmente se puede suspender en forma micronizada u otra forma adecuada o se puede derivatizar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de los estados patológicos y se puede determinar empíricamente.

C. Polvos liofilizados

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar en forma de polvos liofilizados, que se pueden reconstituir para la administración como disoluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados también se pueden formular como sólidos o geles.

El polvo liofilizado, estéril, se puede preparar disolviendo el compuesto en una disolución tampón de fosfato sódico, que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La posterior filtración estéril de la disolución seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Brevemente, el polvo liofilizado se puede preparar opcionalmente disolviendo dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, aproximadamente al 1-20%, preferiblemente del 5 al 15%, en un tampón adecuado, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otro tampón similar conocido para el experto en la materia, típicamente a pH aproximadamente neutro. Después, se añade un inhibidor de ASK1 a la mezcla resultante, preferiblemente por encima de temperatura ambiente, más preferiblemente a aproximadamente 30-35°C, y se agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye añadiendo más tampón a una concentración deseada. La mezcla resultante se esteriliza por filtración o se trata para separar las partículas y garantizar la esterilidad, y se distribuye en viales para la liofilización. Cada vial puede contener una dosificación individual o múltiples dosificaciones del inhibidor.

D. Formulación para la administración tópica

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas se pueden usar para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar, y se formulan en forma de cremas, geles, pomadas, emulsiones, disoluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, apósitos, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para la administración tópica.

Los inhibidores de ASK1 se pueden formular en forma de aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véase las patentes de EE.UU. nº 4.044.126, 4.414.209, y 4.364.923, que describen aerosoles para suministrar un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular el asma). Estas formulaciones para administrar en el tracto respiratorio pueden ser en forma de un aerosol o disolución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación típicamente tendrán diámetros menores de 50 micrómetros, preferiblemente menores de 10 micrómetros.

Los inhibidores también se pueden formular para la aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para la administración en los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar disoluciones nasales del inhibidor de ASK1 solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

E. Formulaciones para otras vías de administración

Dependiendo del estado patológico que se está tratando, también se pueden usar otras vías de administración, tal como los parches transdérmicos de aplicación tópica, y la administración rectal. Por ejemplo, las formas farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en el presente documento significan cuerpos sólidos para insertar en el recto que se funden o ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más principios farmacológicos o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente activas usadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de

- teobroma), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de diferentes bases. Los agentes para aumentar el punto de fusión de los supositorios incluyen blanco de ballena y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar por el método de compresión o por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente de 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para la administración rectal se pueden preparar usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos procedimientos que para las formulaciones para administración oral.

F. Ejemplos de formulaciones

- 10 Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones oral, intravenosa y de comprimido que se pueden usar opcionalmente con compuestos de la presente invención. Hay que indicar que estas formulaciones se pueden variar dependiendo del compuesto particular que se usa y la indicación para la que se va a usar la formulación.

FORMULACIÓN ORAL

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Ácido cítrico monohidrato	105 mg
Hidróxido sódico	18 mg
Aroma	
Agua	c.s. hasta 100 ml

FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Dextrosa monohidrato	c.s. para hacerla isotónica
Ácido cítrico monohidrato	1,05 mg
Hidróxido sódico	0,18 mg
Aroma	
Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 ml

FORMULACIÓN DE COMPRIMIDO

Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%.

15 Dosificación, hospedante y seguridad

Los compuestos de la presente invención son estables y se pueden usar con seguridad. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de ASK1 para una variedad de sujetos (p. ej., seres humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos).

- 20 La dosis óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, la gravedad de la afección, la vía de administración y propiedades específicas del compuesto particular que se usa. En general, las dosis diarias aceptables y eficaces son cantidades suficientes para ralentizar eficazmente o eliminar la afección que se está tratando. Típicamente, la dosis diaria para administración oral a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es aproximadamente de 1 a 1000 mg, aproximadamente de 3 a 25 300 mg, o aproximadamente de 10 a 200 mg. Se observará que la dosis diaria se puede usar en una sola administración o en múltiples partes al día (p. ej., 2 ó 3).

Kits y artículos de fabricación que comprenden inhibidores de ASK1

- 30 La invención también se dirige a kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con la ASK1. Hay que indicar que se pretende que las enfermedades cubran todas las afecciones para las que la ASK1 tiene actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la afección.

- 35 En una realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que se va a administrar la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones relacionadas con cómo administrar la composición. El kit puede comprender también materiales de

envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en forma de una dosis o de múltiples dosis.

- 5 En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que se va a administrar la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en relación con cómo administrar la composición. El
10 kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en forma de una dosis o de múltiples dosis.

Hay que indicar que el material de envasado usado en los kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención, puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como una botella dividida o una bolsita de
15 aluminio dividida. El recipiente puede ser de cualquier forma o formato convencional conocidos en la materia que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o jarra de vidrio o plástico, una bolsa que se puede volver a cerrar (por ejemplo, para guardar una "recarga" de comprimidos para colocarla en un recipiente diferente), o un envase blíster con dosis individuales para extraer del envase de acuerdo con un plan terapéutico. El recipiente que se usa dependerá de la forma de dosificación exacta implicada,
20 por ejemplo, en general no se usará una caja de cartón convencional para guardar una suspensión líquida. Es factible que se pueda usar más de un recipiente juntos en un solo envase para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que a su vez está contenida en una caja. Típicamente, el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran
25 preferiblemente en diferentes formas farmacéuticas (p. ej., oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran con intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que lo prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es el llamado envase blíster. Los envases
30 blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se han usado ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster en general consisten en una hoja de material relativamente rígido cubierta de una lámina de material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas individuales que se van a envasar o pueden tener el tamaño y la forma para
35 acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas que se van a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se ponen en cavidades respectivamente y la hoja del material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es la opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan de forma individual o se sellan de forma colectiva, según se desee, en las cavidades entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o
40 cápsulas se pueden sacar del envase blíster aplicando presión manual sobre las cavidades de modo que se forma una abertura en la hoja en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula se puede entonces sacar por esta abertura.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias, una cada vez,
45 para su uso previsto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con una ayuda para la memoria, de forma que facilite el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicha ayuda para la memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicha ayuda a la memoria es una memoria microchip con batería acoplado con un lector de cristal líquido, o señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuando hay que tomar la siguiente dosis.

50 Preparación de inhibidores de ASK1

Se pueden desarrollar diferentes procedimientos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención. Los procedimientos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los ejemplos. Sin embargo,
55 hay que indicar, que los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar por otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

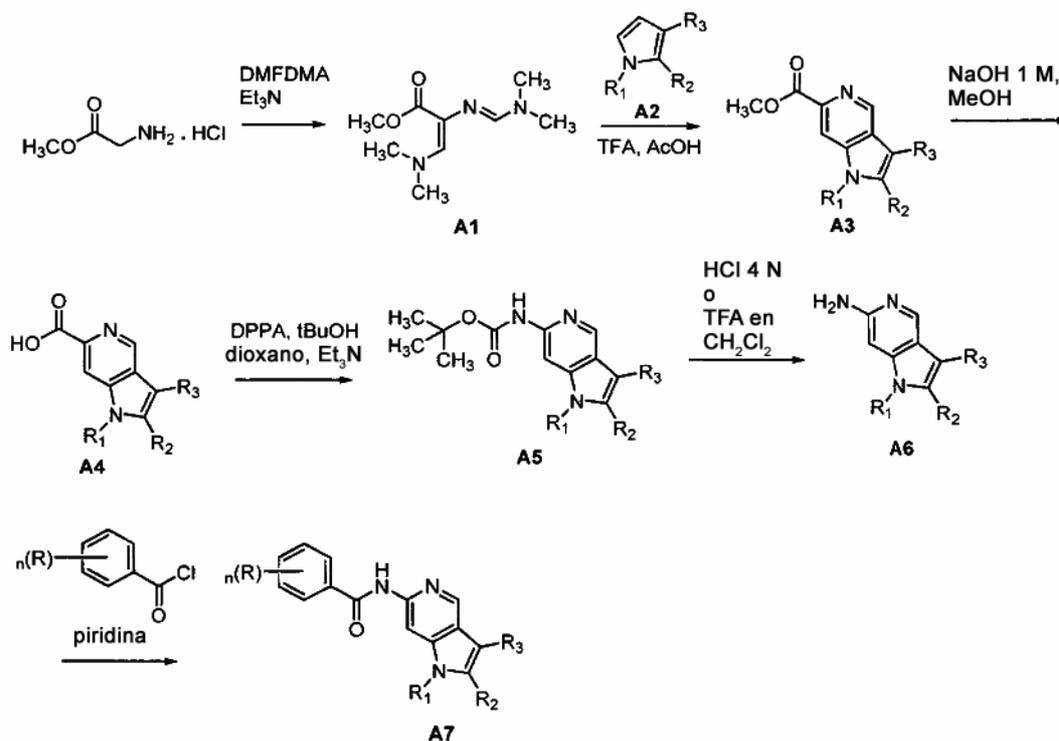
ESQUEMAS SINTÉTICOS PARA COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

60 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas de reacción mostrados a continuación. Los expertos en la materia podrán idear fácilmente otros esquemas de reacción. Debe apreciarse que se puede variar una variedad de disolventes diferentes, temperaturas y otras condiciones de reacción para optimizar los rendimientos de la reacción.

65 En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, iminio, tio o carboxilo, cuando se desean estos en el producto final, para evitar su participación

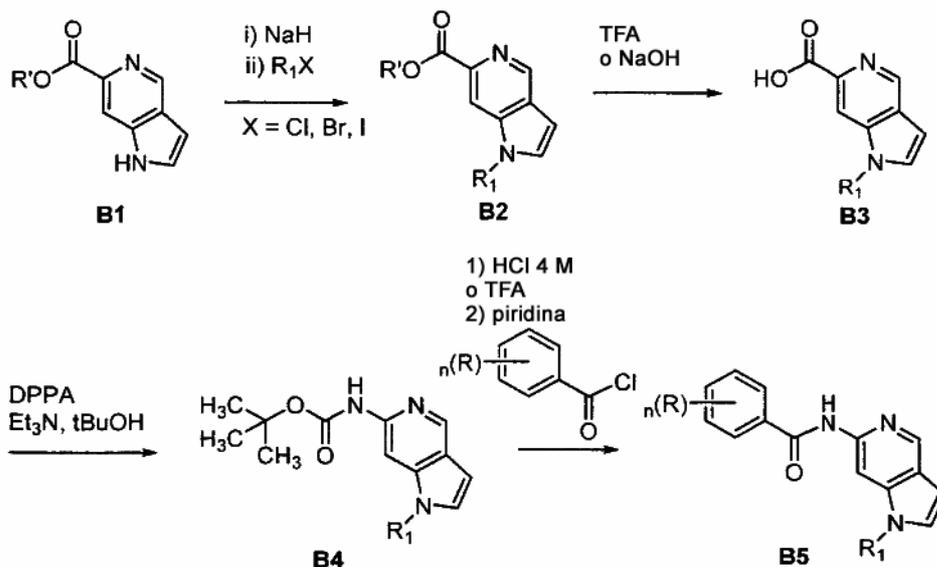
indeseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, véase, por ejemplo, P.G.M. Wuts and T.W. Greene en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4ª edición, John Wiley and Sons, 2007.

5 *Esquema A: Ruta sintética general I*



- 10 En el esquema A se muestra una ruta sintética general para producir compuestos de la presente invención. La reacción de la sal de HCl del éster metílico de glicina disponible en el comercio con DMFDMA en presencia de trietilamina proporciona el aminoacrilato A1. La cicloadición de A1 con el pirrol adecuadamente sustituido A2 da el pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo A3. Después de hidrolizar el éster para dar el ácido A4, el compuesto intermedio se sometió a condiciones de transposición de Curtius para dar la amina protegida con Boc A5. Alternativamente, se podrían usar otros alcoholes (p. ej., alcohol bencílico) para proporcionar diferentes grupos protectores (p. ej., CBZ). El grupo Boc de A5 después se puede eliminar mediante cualquiera de HCl acuoso, o TFA en CH₂Cl₂ para dar la correspondiente sal de la amina A6. Este compuesto intermedio se puede acilar con cloruro de benzoilo, sustituido o no sustituido, en piridina para dar la amida A7.
- 15

Esquema B: Ruta sintética general II



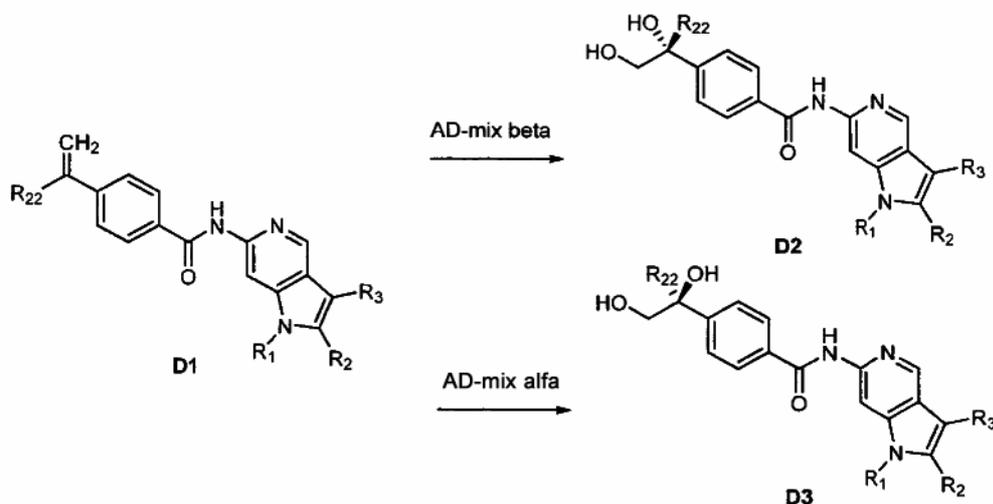
En el esquema B se muestra otra ruta sintética general para producir compuestos de la presente invención. La 6-carboxi-pirrol[3,2-c]piridina B1 se puede N-alkilar con un haluro de alquilo B2. Después de hidrólisis del éster B2 para formar el ácido B3, el compuesto intermedio se sometió a condiciones de transposición de Curtius para dar B4 protegido con Boc. Alternativamente, se podrían usar otros alcoholes (p. ej., alcohol bencílico) para proporcionar diferentes grupos protectores (p. ej., CBZ). La desprotección del grupo Boc seguido de acilación del cloruro de benzoilo sustituido da la amida deseada B5.

10 Esquema C: Ruta sintética general III



Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el esquema C. El éster C1 se hace reaccionar con alquilo o alqueno de Grignard en exceso para dar el alcohol terciario C2.

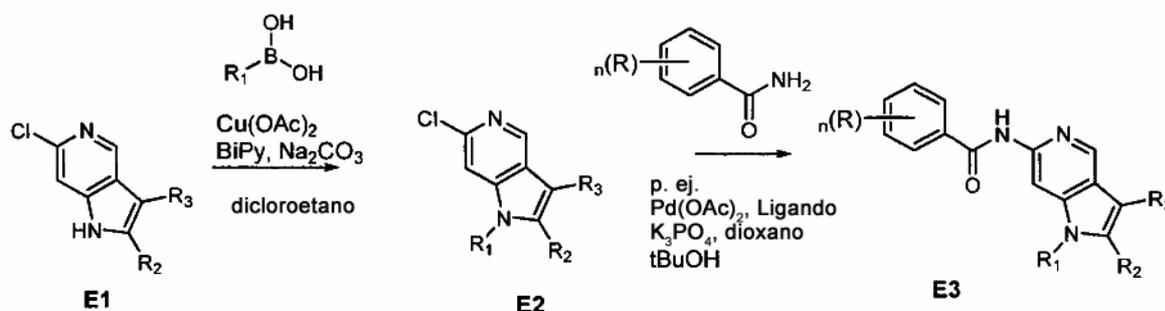
Esquema D: Ruta sintética general IV



Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el esquema D. El éster D1 se hace reaccionar con AD-mix beta o AD-mix alfa para dar el correspondiente diol D2 y D3, respectivamente.

5

Esquema E: Ruta sintética general V



10 Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el esquema E. La 6-cloropirrolo[3,2-c]piridina E1 se N-alquila por acoplamiento mediado por cobre con un ácido o éster borónico para dar E2 (donde R₁ es alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo). La amida deseada E3 se obtiene por acoplamiento catalizador por paladio con benzamida sustituida.

15 PROCEDIMIENTOS GENERALES

Se reconocerá fácilmente que determinados compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con enlaces con otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (p. ej., centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos de acuerdo con la presente invención puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (es decir, enantiómeros y diastereoisómeros). Salvo que se especifique una estereoquímica particular, la cita de un compuesto se pretende que abarque todos los posibles estereoisómeros diferentes.

25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar una pareja de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoisómeros covalentes de los compuestos, se prefieren los complejos disociables (p. ej., sales diastereoisómeras cristalinas).

30 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sales de los compuestos se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o compuestos intermedios.

40 Las formas de ácido libre o base libre se pueden preparar a partir de la correspondiente forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (p. ej., disolución de hidróxido amónico, hidróxido sódico y similares). Un compuesto en forma de una sal de adición de base se puede convertir en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (p. ej., ácido clorhídrico, etc.)

45 Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, los N-óxidos se puede preparar por tratamiento de una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (p. ej., ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperóxibenzoico, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos se pueden preparar a partir del N-óxido de un material de partida adecuado.

50 Los compuestos en una forma sin oxidar se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos por tratamiento con un agente de reducción (p. ej., azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, 55 tricloruro, tribromuro de fósforo, o similar) en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej., acetonitrilo, etanol,

dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.

Los derivados protegidos de los compuestos se pueden hacer por procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en P.G.M. Wuts and T.W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Syntheses", 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de forma conveniente, o formar, durante los procedimientos de la invención, como solvatos (p. ej., hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma conveniente por recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, en *the Journal of the American Chemical Society* o *the Journal of Biological Chemistry*. En general se usan las abreviaturas de una letra o tres letras convencionales para designar los restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L salvo que se indique otra cosa. Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

μl (microlitros)	Ac (acetilo)
atm (atmósfera)	ATP (Adenosina trifosfatasa)
BOC (terc-butiloxicarbonilo)	BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico)
BSA (albúmina de suero bovino)	CBZ (benciloxicarbonilo)
CDI (1,1-carbonildiimidazol)	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	DME (1,2-dimetoxietano)
DMF (N,N-dimetilformamida)	DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (hidrocloruro de etilcarbodiimida)
EDTA (ácido etilendiaminatetraacético)	Et (etilo)
Et ₂ O (éter dietílico)	EtOAc (acetato de etilo)
Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo)	g (gramos)
h (horas)	HOAc o AcOH (ácido acético)
HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	HOSu (N-hidroxisuccinimida)
HPLC (cromatografía líquida de alta presión)	Hz (Hertz)
i.v. (intravenoso)	IBCF (cloroformiato de isobutilo)
i-PrOH (isopropanol)	L (litros)
M (molar)	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)
Me (metilo)	MeOH (metanol)
mg (miligramos)	MHz (megahertz)
min (minutos)	ml (mililitros)
mM (milimolar)	mmol (milimoles)
mol (moles)	MOPS (ácido morfolinpropanosulfónico)
p.f. (punto de fusión)	NaOAc (acetato sódico)
OMe (metoxi)	psi (libras por pulgada cuadrada)
RP (fase inversa)	t.a. (temperatura ambiente)
SPA (ensayo de centelleo por proximidad)	TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)
TBS (t-butildimetilsililo)	tBu (terc-butilo)

TEA (trietilamina)	TFA (ácido trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
TIPS (triisopropilsililo)	TLC (cromatografía de capa fina)
TMS (trimetilsililo)	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)
Tr (tiempo de retención)	Brij35 (éter dodecílico del polioxietilenglicol)

Todas las referencias a éter o Et₂O son al éter dietílico; y salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. Salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera inerte a t.a. salvo que se indique otra cosa.

5 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), an. (ancho).

10 Los espectros de masas de baja resolución (MS) y los datos de pureza de los compuestos se adquirieron en un sistema de LC/MS cuadrupolo sencillo Waters ZQ, equipado con fuente de ionización por electropulverización (ESI), detector UV (220 y 254 nm), y detector evaporativo por dispersión de luz (ELSD). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, disolución de ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice (nº de malla 230-400, Merck).

15 Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o se pueden preparar por procedimientos bien conocidos para un experto en la materia, siguiendo los procedimientos descritos en referencias estándar tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-23, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 y supl., Elsevier Science Publishers, 1998; Organic Reactions, vols. 1-68, John Wiley and Sons, New York, NY, 2007; March J.: Advanced Organic Chemistry, 5ª ed., 2001, John Wiley and Sons, New York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, John Wiley and Sons, New York, 1999. Las descripciones enteras de todos los documentos citados a lo largo de esta solicitud se incorporan en el presente documento por referencia.

20 En la técnica se conocen diferentes procedimientos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto se puede hacer reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar una pareja de compuestos diastereoisómeros. Después los diastereoisómeros se pueden separar con el fin de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También se pueden usar complejos disociables para resolver los enantiómeros (p. ej., sales diastereoisómeras cristalinas). Los diastereoisómeros típicamente tienen propiedades físicas distintas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, los diastereoisómeros típicamente se pueden separar por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. Se puede encontrar una descripción más detallada de técnicas que se pueden usar para resolver los estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

30 Los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía, o preferiblemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. Después, se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no produzca racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de técnicas que se pueden aplicar para resolver los estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

35 Los componentes quirales se pueden separar y purificar usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, los componentes quirales se pueden purificar usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). En una variación particular, los análisis por SFC/MS analíticos quirales se llevan a cabo usando un sistema SFC analítico Berger (AutoChem, Newark, DE) que consiste en un módulo de control del fluido de bomba doble de SFC Berger con una bomba de fluido supercrítico Berger FCM 1100/1200 y una bomba de fluido modificador FCM 1200, un horno Berger TCM 2000, y un muestreador automático Alcott 718. El sistema integrado se puede controlar mediante el software BI-SFC Chemstation versión 3.4. La detección se puede llevar a cabo con un detector Waters ZQ 2000 que trabaja en modo positivo con un interfaz de ESI y un intervalo de barrido de 200-800 Da con 0,5 s por barrido. Las separaciones cromatográficas se pueden llevar a cabo en una columna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H, o ChiralCel OJ-H (5 µm, 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West

Chester, PA) con metanol del 10 al 40% como modificador y con o sin acetato amónico (10 mM). Se puede usar cualquiera de una variedad de caudales incluyendo, por ejemplo 1,5 ó 3,5 ml/min con un ajuste de la presión de entrada a 100 bar. Además, se puede usar una variedad de condiciones de inyección de la muestra incluyendo, por ejemplo, inyecciones de muestras de 5 ó 10 μ l en metanol a 0,1 mg/ml de concentración.

5 En otra variación, las separaciones quirales preparativas se llevan a cabo usando un sistema de purificación de SFC Berger MultiGram II. Por ejemplo, las muestras se pueden cargar en una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 μ m). En particular, las variaciones del caudal para la separación pueden ser 70 ml/min, el volumen de inyección hasta 2 ml, y el ajuste de la presión de entrada a 130 bar. Se pueden aplicar inyecciones agrupadas para aumentar la eficacia.

10 Las descripciones de las síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la presente invención basadas en los esquemas de reacción anteriores y variaciones de los mismos, se exponen en la sección de ejemplos.

15 Ensayo de la actividad biológica de los compuestos de la invención

El efecto inhibitor del compuesto de la invención en ASK1 se puede evaluar por una variedad de ensayos de unión y ensayos funcionales.

20 La proteína ASK1 para el ensayo se puede preparar por clonación por PCR estándar y expresión en un vector. El ejemplo A describe dicho procedimiento de preparación de la enzima. Sin embargo, debe indicarse que la ASK1 está disponible en el comercio en Millipore (nº de cat. 14-606).

25 El efecto inhibitor del compuesto de la invención en ASK1 se puede evaluar evaluando la actividad de fosforilación de la enzima en un sustrato conocido, con o sin la presencia del compuesto de ensayo. El ejemplo B proporciona dicho ensayo donde la proteína básica mielina (Wako) se usa como sustrato y la detección es por recuento de centello. Debe entenderse que se pueden usar otros sustratos y mecanismos de detección. Se sabe que el kit disponible en el comercio Cisbio's HTRF[®] KinEASE[™] STK es útil para evaluar la actividad de ASK1. El ensayo usa un anticuerpo marcado con Eu³⁺-criptato, específico dirigido contra la fosfoserina para marcar el producto fosforilado de la ASK1 en un sustrato de quinasa biotilado y la detección es por fluorescencia resulta en el tiempo usando estreptavidina marcada con XL665. La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la cantidad de formación de producto. El ejemplo C proporciona el protocolo de ensayo.

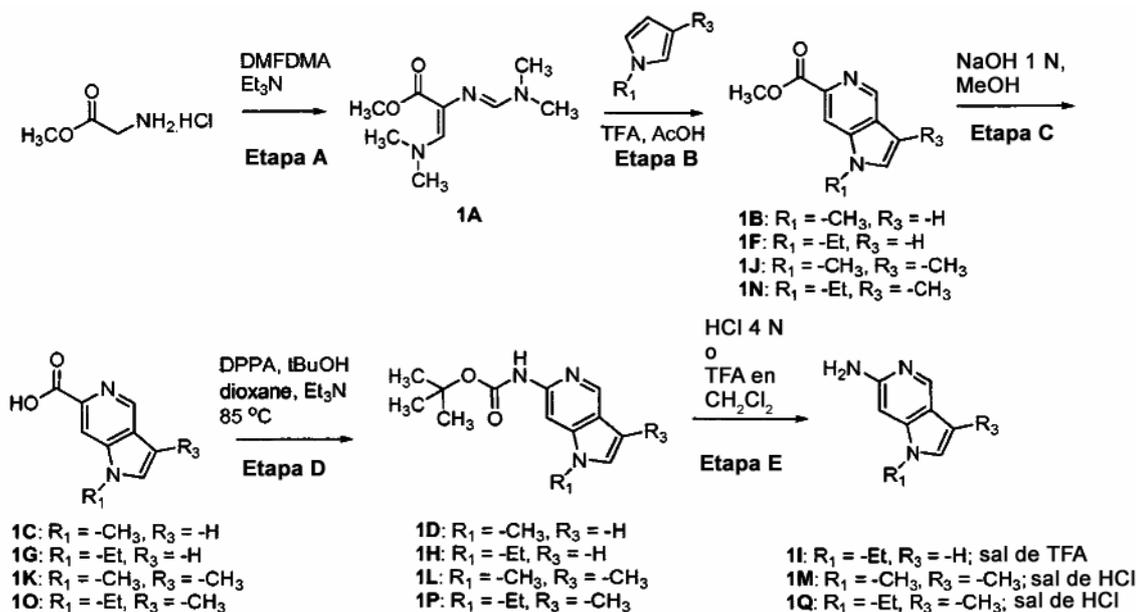
35 Los valores de CI_{50} de los compuestos de la invención seleccionados, se midieron usando el ensayo descrito en el ejemplo B. Se mostró que algunos de los compuestos ilustrados tienen una CI_{50} mayor de 1 μ M, algunos otros menor de aproximadamente 1 μ M y la mayoría de los demás compuestos tienen un valor de CI_{50} menor de aproximadamente 0,1 μ M. Los valores de CI_{50} de compuestos seleccionados de la presente invención se dan en la tabla 1.

40 Será evidente para los expertos en la materia, que se pueden hacer diferentes modificaciones y variaciones en los compuestos, composiciones, kits y procedimientos de la presente invención, sin salirse del espíritu o alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención, con la condición de que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

45

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de los compuestos intermedios 11, 1M y 1Q



Etapa A: En un recipiente de presión de vidrio redondo, de 200 ml, con tapa de cierre hermético, se combinaron hidrocloreto de 2-aminoacetato de metilo (8,2 g, 80 mmol) y acetal de dimetilo de la dimetilformamida (43 ml, 400 mmol), y después se añadió Et₃N (18 ml, 160 mmol). La mezcla se calentó a 135°C durante la noche. Después de enfriar y transferirlo a un matraz de fondo redondo, se separaron los productos volátiles a vacío de la mezcla de reacción y se diluyó con diclorometano (100 ml) y éter dietílico (50 ml). La sal precipitada, Et₃N.HCl, se filtró y se lavó con 50 ml de diclorometano. El filtrado se evaporó y el producto bruto resultante, el 3-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)acrilato de metilo (1A) en forma de un líquido oscuro gomoso, se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa B: 1B: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió el 3-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)acrilato de metilo (1A, 24 g, 120 mmol) en ácido acético (60 ml) y TFA (20 ml). Se añadió 1-metil-1H-pirrol (10,56 ml, 119 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 110°C durante 4 h hasta completarse la reacción. Después los productos volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción, el residuo se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió lentamente disolución saturada de K₂CO₃ (~200 ml) enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice usando hexano-EtOAc (0-100%). El producto deseado, el 1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1B, 8,5 g, 38%), se obtuvo en forma de un aceite marrón espeso.

1F: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió el 3-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)acrilato de metilo (1A, 24 g, 120 mmol) en ácido acético (60 ml) y TFA (20 ml). Se añadió 1-etil-1H-pirrol (11 g, 120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 110°C durante 4 h hasta completarse la reacción. Después los productos volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción, el residuo se enfrió en un baño de hielo y se le añadió lentamente disolución saturada de K₂CO₃ (~ 200 ml) enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando hexano-EtOAc (0-100%). Se obtuvo el producto deseado 1-etilo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato (1F, 8,6 g, 35%). RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,51 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 4,04 (s, 2 H) 4,25 (q, J=7,33 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 8,22 (s, 1H) 8,92 (s, 1 H).

1J: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió el 3-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)acrilato de metilo (1A, 12 g, 61 mmol) en ácido acético (45 ml) y TFA (15 ml). Se añadió 1,3-dimetil-1H-pirrol (5,8 g, 61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 110°C durante 4 h. Después los productos volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción, el residuo se enfrió en un baño de hielo y se le añadió lentamente disolución saturada de K₂CO₃ (~ 200 ml) enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando hexano-EtOAc (0-100%). Se obtuvo el producto deseado el 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1J, 6,8 g, 55%).

1N: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió 3-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)acrilato de metilo (1A, 12 g, 61 mmol) en ácido acético (45 ml) y TFA (15 ml). Se añadió 1-etil-3-metil-1H-pirrol (6,7 g, 61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 110°C durante 4 h. Después, los productos

- volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción, el residuo se enfrió en un baño de hielo y se le añadió lentamente disolución saturada de K₂CO₃ (~ 200 ml) enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó en una columna de sílice usando hexano-EtOAc (0-100%). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el producto 1-etil-3-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (IN, 6,1 g, 46% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,34 (d, J=1,01 Hz, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,26 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,85 (d, J=1,01 Hz, 1 H).
- 10 Etapa C: 1C: En un matraz de pera de 500 ml, se añadió 1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1B, 14 g, 71 mmol) en metanol (71,0 ml). A 0°C se añadió disolución de hidróxido sódico 1 N (140 ml, 140 mmol). Después esta se agitó a 0°C durante 1 h, cuando se completó la reacción. Se añadió salmuera (25 ml) y el metanol se separó a vacío. La mezcla acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Después la capa acuosa se acidificó a pH 4; el precipitado resultante se recogió en un embudo de vidrio sinterizado y se secó durante la noche con una corriente de nitrógeno para dar el producto deseado, el ácido 1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1C, 10 g, 83% de rendimiento), en forma de un polvo blanquecino. Este se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 15 1G: En un matraz de pera de 1 litro, se añadió 1-etil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1F, 16 g, 79 mmol) en metanol (99 ml). A 0°C se añadió disolución de hidróxido sódico 1 N (200 ml, 200 mmol). Después esta se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió agua y el metanol se separó a vacío. El residuo acuoso se lavó dos veces con EtOAc y después se acidificó a pH 4. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y después la capa acuosa se redujo hasta aproximadamente 200 ml a vacío antes de liofilizarla durante 4 días. El polvo resultante que contenía el ácido 1-etil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1G) se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 20 1K: En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se disolvió 1,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1J, 1,9 g, 9,30 mmol) en THF (20 mL) y se añadió a la mezcla disolución de NaOH 2 M (9,30 ml, 18,61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse, se separaron los productos volátiles y el residuo se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl diluido a pH = 4,0-4,5. El producto precipitado, el ácido 1,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1K, 1,7 g, 97%), se recogió por filtración, se secó y se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,69 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H).
- 25 1O: En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se disolvió 1-etil-3-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo N, 6,0 g, 28 mmol) en THF (50 ml). A la mezcla se añadió una disolución de NaOH 2 M (28 ml, 55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, los productos volátiles se separaron y el residuo se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl diluido a pH = 4,0-4,5. La mezcla acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) y después se liofilizó para dar el producto bruto, el ácido 1-etil-3-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1O), que se usa en la siguiente etapa sin más purificación.
- 30 40 Etapa D: 1D: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvieron ácido 1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1B, 10 g, 57 mmol), difenilfosforilazida (16 ml, 74 mmol) y TEA (10 ml, 74 mmol) en THF (60 ml) y se añadió t-BuOH (60 ml) y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 3 h. Los productos volátiles se separaron a vacío de la mezcla de reacción y el residuo se lavó más con agua (150 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron usando rotavapor. El residuo se purificó usando cromatografía en columna con mezclas de hexano-acetato de etilo (0-100%). Las fracciones de producto puro se recogieron y se concentraron para obtener el producto (1D, 10,5 g, 74,8%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 3,73 (s, 3 H) 6,48 (dd, J=3,16, 0,88 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,28 Hz, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,49 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H).
- 45 50 1H: En un matraz de pera de 500 ml se añadió ácido 1-etil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1G, se supone 30,4 mmol) en dioxano (90 ml) y t-butanol (90 ml) para dar una suspensión marrón. Después se le añadió a esta trietilamina (5,5 ml, 40 mmol) y la mezcla después se calentó a 85°C. Después de 7 h, no cambió mucho desde el 25% de conversión logado en las dos primeras horas. Se añadieron 4,3 ml adicionales de difenilfosforilazida (0,65 eq.) la mañana siguiente, y después de 5 h, la reacción había avanzado significativamente. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos de 20-30%) para dar el 1-etil-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1H, 3,6 g, 45%).
- 55 60 1L: En un recipiente de presión de vidrio de 100 ml con tapa de cierre hermético, se disolvieron ácido 1,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1K, 1,7 g, 9,0 mmol), difenilfosforilazida (2,1 ml, 9,8 mmol) y TEA (2,5 ml, 18 mmol) en THF (10 ml). A esta mezcla se añadió t-BuOH (10 ml) y con la tapa cerrada herméticamente, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla, se transfirió a un matraz de fondo redondo usando THF, se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (hexanos-acetato de etilo (0-100%). Las fracciones de producto puro se recogieron y los disolventes se evaporaron para obtener el producto
- 65 1,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1L, 1,3 g, 56%) en forma de un sólido blanco

esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,25 (d, J=1,01 Hz, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 7,02 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,59 - 7,78 (m, 1 H) 8,43 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H).

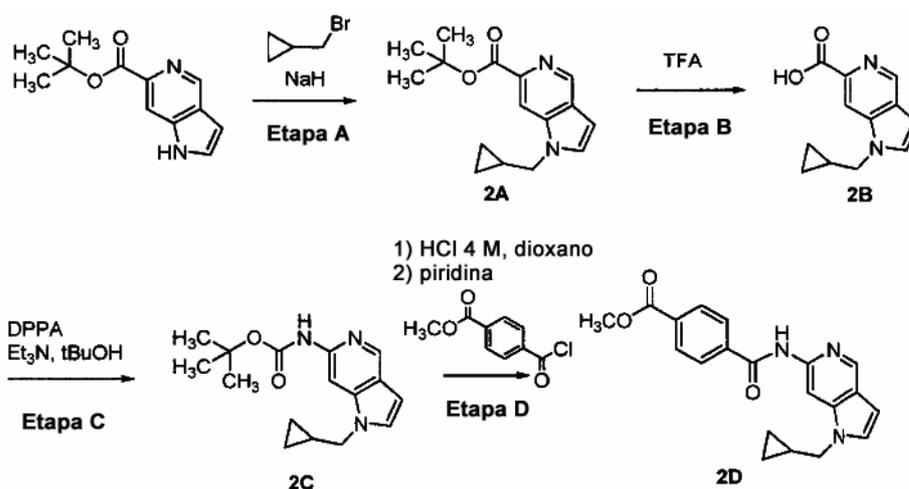
1P: En un recipiente de vidrio de 50 ml con tapa de cierre hermético, se disolvieron ácido 1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (1O, 1,75 g, 8,57 mmol), difenilfosforilazida (2,408 ml, 11,14 mmol) y TEA (2,389 ml, 17,14 mmol) en THF (Relación: 1,000, Volumen: 6,00 ml) y se añadió t-BuOH (Relación: 1,000, Volumen: 6 ml) y la tapa se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 2 h. Después se transfirió a un matraz de fondo redondo usando THF, la mezcla de reacción se evaporó y se purificó usando cromatografía en columna (mezclas de hexano-acetato de etilo). Las fracciones de producto puro se recogieron y se concentraron para obtener el producto 1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1P, 0,9 g, 38% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,49 (s, 9 H) 2,26 (d, J=1,26 Hz, 3 H) 4,06 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,33 - 8,51 (m, 1 H) 9,49 (s ancho, 1 H).

Etapa E: 1I: En un matraz de pera de 200 ml se añadió 1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1H, 1 g, 3,83 mmol) en diclorometano (20 ml). A 0°C, se añadió TFA (5 ml), y la mezcla se almacenó en el frigorífico durante la noche, después de lo cual, la reacción se había completado de acuerdo con el análisis de UPLC. Después la mezcla se concentró a vacío. Se añadió al residuo tolueno, y la mezcla se concentró a vacío de nuevo; este procedimiento se repitió otra vez, antes de triturar el residuo con Et₂O para dar la sal de TFA del producto deseado, la 1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 1I, en forma de un sólido rojo violáceo, que después se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

1M: En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1L, 0,7 g, 2,7 mmol) en HCl 4 N (15 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo contenía la sal de HCl del producto deseado, la 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 1M, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

1Q: En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1P, 0,65 g, 2,4 mmol) en HCl 4 N (15 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo contenía la sal de HCl del producto deseado, la 1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina 1Q, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 2: Preparación de los compuestos intermedios 2C y 2D



Etapa A: 2A: A una mezcla de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,6 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite) (0,4 g, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió a la mezcla (bromometil)ciclopropano (1,2 g, 9,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (SiO₂, hexanos:EtOAc = 50:50) para dar el 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (2A, 1,1 g, 4,0 mmol, 88% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,16 - 0,23 (m, 2 H) 0,44 - 0,51 (m, 2 H) 0,99 - 1,11 (m, 1 H) 1,48 (s, 9 H) 3,84 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 6,45 - 6,47 (m, 1 H) 7,19 (d, J=3,03 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).

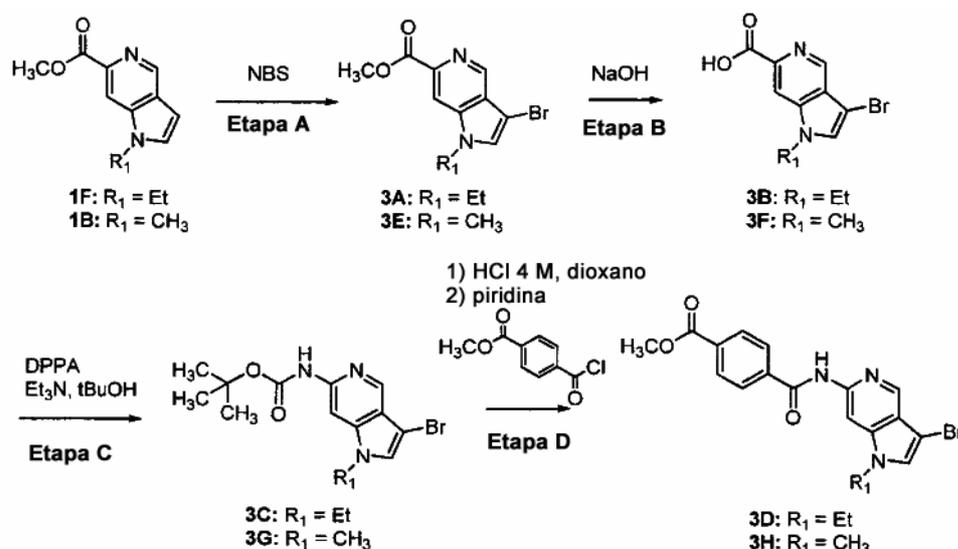
Etapa B: 2B Una mezcla de 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (2A, 1,1 g, 4,0 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a 50°C durante 15 h. La mezcla se concentró a vacío para dar el ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (2B, 0,9 g, 4,0 mmol) en forma de un aceite marrón. El

material se usó para la siguiente reacción sin más purificaciones. ESI-MS: m/z 217,1 (M+H)⁺.

5 **Etapa C:** 2C Una mezcla de difenilfosforilazida (1,7 g, 6,2 mmol), Et₃N (2,9 ml, 21 mmol) y ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (2B, 0,9 g, 4,0 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (10 g, 140 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 80°C durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (SiO₂, hexanos:EtOAc = 50:50) para dar el 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (2C, 300 mg, 25% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,35 - 0,44 (m, 2 H) 0,57 - 0,70 (m, 2 H) 1,19 - 1,33 (m, 1 H) 1,57 (s, 9 H) 3,97 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H) 6,52 - 6,54 (m, 1 H) 7,19 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 7,59 (s ancho, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H).

15 **Etapa D:** 2D Una mezcla de 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (2C, 260 mg, 0,91 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró a vacío y se disolvió en piridina (3 ml, 37 mmol). A la mezcla se añadió 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (270 mg, 1,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (NH-SiO₂, EtOAc) para dar el 4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato)benzoato de metilo (2D, 270 mg, 0,77 mmol, 85% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,39 - 0,47 (m, 2 H) 0,50 - 0,59 (m, 2 H) 1,17 - 1,33 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,06 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 6,57 - 6,59 (m, 1 H) 7,52 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 8,14 - 8,19 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 350,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de los compuestos intermedios 3D y 3H



25 **Etapa A:** 3A A una disolución enfriada con hielo de 1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1F, 700 mg, 3,43 mmol) en DCM (5 ml) se añadió NBS (610 mg, 3,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc) para dar el 3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (3A, 950 mg, 3,36 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,52 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 4,25 (q, *J*=7,33 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H).

35 **3E** En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1B, 6,0 g, 31,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Después se añadió N-bromosuccinimida (5,6 g, 32 mmol) a esta mezcla de reacción y se continuó agitando durante 30 min para asegurar que se completaba la reacción. Después, la disolución se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar el producto, el 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (3E, 8,4 g, 99%), en forma de un sólido marrón.

40 **Etapa B:** 3B Una mezcla de 3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (3A, 3,0 g, 11 mmol) en EtOH (10 ml) y NaOH 1 N (10 ml) se agitó a 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, se concentró a vacío y se secó para dar el ácido 3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (3B, 2,8 g, 10 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un polvo marrón pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 4,49 (q, *J*=7,33 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H).

3F En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se disolvió 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de metilo (3E, 8,5 g, 32 mmol) en THF (50 ml), se añadió disolución de NaOH (32 ml, 63 mmol) a la mezcla y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió otro equivalente de base y la mezcla se calentó con un baño de agua para completar la reacción. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl diluido a pH 4,0-4,5. El producto precipitado se recogió por filtración para dar el producto, el ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (3F, 7,3 g, 91%).

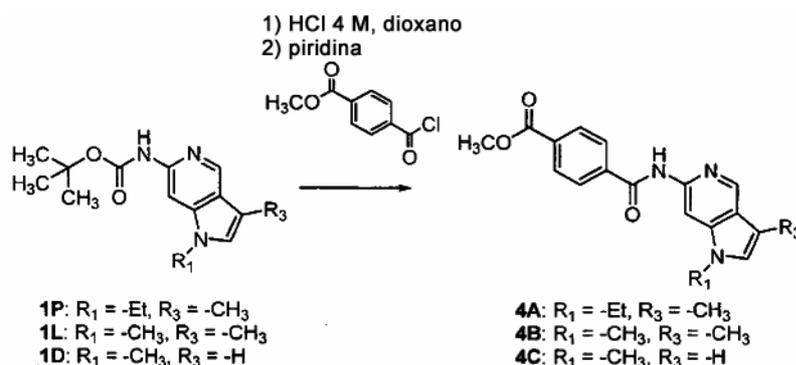
Etapa C: 3C Una mezcla de difenilfosforilazida (4,3 g, 16 mmol), Et₃N (7,3 ml, 52 mmol) y ácido 3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (3B, 2,8 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se disolvió en tolueno (30 ml) y se añadió 2-metilpropan-2-ol (3,9 g, 52 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (SiO₂, hexanos:EtOAc = 1:1) para dar el 3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (3C, 340 mg, 0,99 mmol, 9,5% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,49 (s, 9 H) 4,14 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,83 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

3G En un recipiente de vidrio de 50 ml con tapa de cierre hermético, se disolvieron ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (3F, 4,0 g, 15,68 mmol), difenilfosforilazida (3,73 ml, 17,25 mmol), y TEA (4,37 ml, 31,4 mmol) en THF (15 ml) y t-BuOH (15 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 2 h. Se transfirió a un matraz de fondo redondo con THF, la mezcla se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (mezclas de hexanos/EtOAc). Se recogieron las fracciones de producto puras y se concentraron a vacío para obtener el producto, el 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (3G, 1,3 g, 24%) en forma de un sólido blanco esponjoso.

Etapa D: 3D Una mezcla de 3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (3C, 340 mg, 0,99 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y se disolvió en piridina (3 ml). Se añadió a la mezcla 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (220 mg, 1,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (básico-SiO₂, hexanos:EtOAc = 3:1) para dar el 4-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato)benzoato de metilo (3D, 350 mg, 0,87 mmol, 87% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,21 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,99 - 8,11 (m, 2 H) 8,11 - 8,20 (m, 2 H) 8,35 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 10,96 (s, 1 H).

3H En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (3G, 0,6 g, 1,839 mmol) en HCl 4 N (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, se evaporaron los productos volátiles y la mezcla se volvió a disolver en DMA (10 ml). A esta se añadió 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (0,44 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La reacción se vertió en agua helada. El producto precipitado se recogió y se secó para obtener el producto, el 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato)benzoato de metilo (3H, 0,6 g, 84%). Se observaron pequeñas cantidades de producto desbromado.

Ejemplo 4: Preparación de los compuestos intermedios 4A, 4B

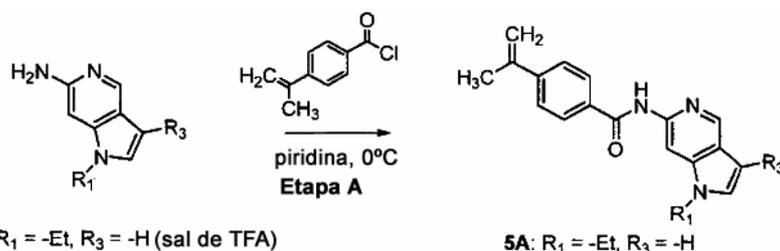


4A En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1P, 0,65 g, 2,4 mmol) en HCl 4 N (15 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, se evaporaron los productos volátiles de la mezcla de reacción. El residuo se volvió a disolver en DMA (10 ml) y se añadió 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (0,56 g, 2,8 mmol). La reacción continuó a 50°C durante 3 h, y después la mezcla de reacción se vertió en agua helada. El producto precipitado, el 4-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato)benzoato de metilo (4A, 630 mg, 78%), se recogió, se secó y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

4B En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1L, 0,7 g, 2,7 mmol) en HCl 4 N (15 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, se evaporaron los productos volátiles de la mezcla de reacción. El residuo se volvió a disolver en DMA (10 ml) y se añadió 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (0,638 g, 3,21 mmol). La reacción continuó a 50°C durante 3 h, y después la mezcla de reacción se vertió en agua helada. El producto precipitado, el 4-(1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato)benzoato de metilo (4B, 800 mg, 92%), se recogió, se secó y se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 3,88 (t, J=12,63 Hz, 7 H) 8,05 (s, 4 H) 8,08 - 8,20 (m, 2 H) 8,29 (d, J=8,59 Hz, 1 H)

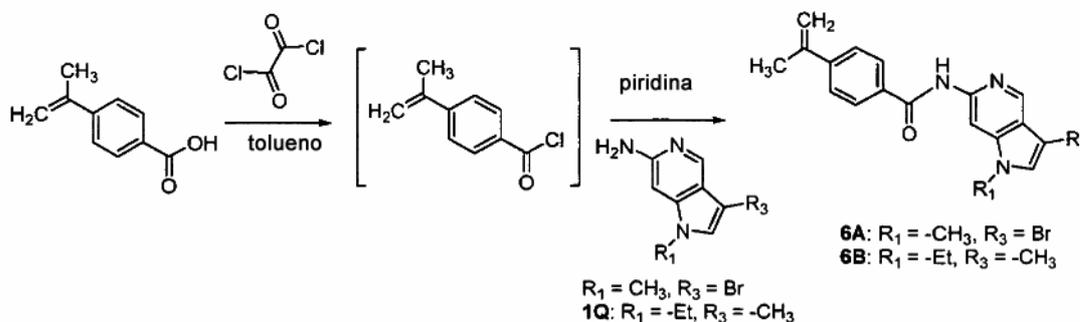
4C En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió 1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (1D, 11 g, 43 mmol) en HCl 4 N (75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, se evaporaron los productos volátiles de la mezcla de reacción y el residuo se volvió a disolver en DMA (10 ml). A este se añadió 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (10 g, 51 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. Después la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el producto, que se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 5: Preparación del compuesto intermedio 5A



5A: En un matraz de pera de 50 ml, se añadieron 1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina, TFA (1I, 5,2 g, 19 mmol) en piridina (200 ml). A 0°C, se añadió cloruro de 4-(prop-1-en-2-il)benzoilo (3,8 g, 21 mmol). Después de 15 min, se añadió hidruro sódico (0,53 g, 13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A 0°C, se añadieron 0,55 equivalentes adicionales de cloruro 4-(prop-1-en-2-il)benzoilo y la mezcla de reacción se dejó agitando otras 15 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de disolución saturada de NaHCO₃ a 0°C y se agitó durante 30 min. Los productos volátiles se separaron a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, la mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna en fase normal (SiO₂, eluyendo con EtOAc al 20-50%) para dar el producto deseado, la N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (5A, 4,7 g, 15 mmol, 81% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,61 (s, 4H), 8,64 (s, 4H), 8,32 (s, 4H), 8,04 - 8,10 (m, 9H), 7,62 - 7,67 (m, 9H), 7,47 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 5H), 5,58 (s, 4H), 5,23 (t, J = 1,4 Hz, 4H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 9H), 2,16 (d, J = 0,5 Hz, 13H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); p.f. 125-8°C.

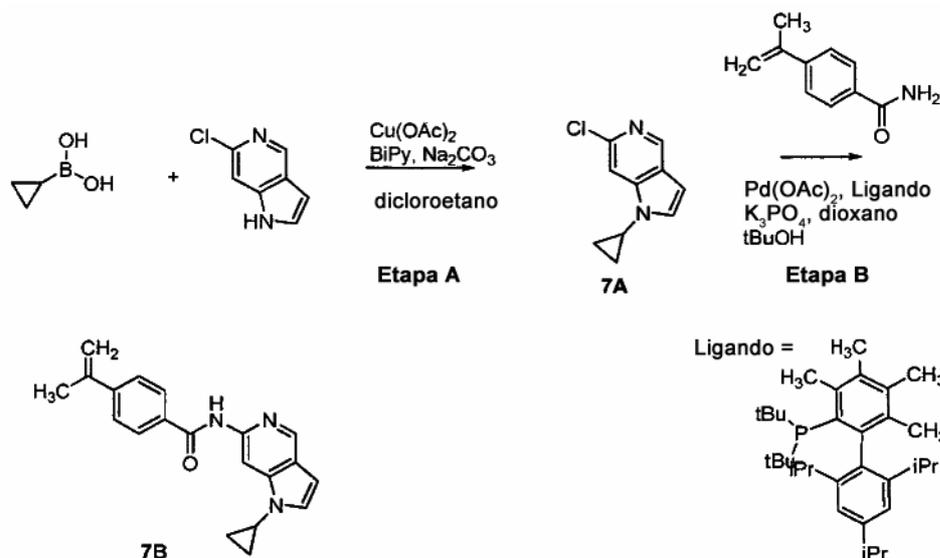
Ejemplo 6: Preparación de los compuestos intermedios 6A y 6B



6A En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió ácido 4-(prop-1-en-2-il)benzoico (580 mg, 3,6 mmol) en 15 ml de tolueno, y se añadió lentamente cloruro de oxalilo 2,0 M en diclorometano (3,6 ml, 7,2 mmol). Se continuó agitando durante 3 h, y después los productos volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción. Se añadieron al residuo 5 ml de tolueno y la mezcla se concentró a vacío para separar el agua residual formando el azeótropo. Después, el residuo se disolvió en DMA (12 ml) y se añadió 3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina (400 mg, 1,8 mmol). Se continuó agitando a 50°C durante otras 3 h. Después la mezcla se vertió en agua helada. El precipitado se recogió y se secó para obtener el producto, la N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (6A, 440 mg, 67%). Este se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

6B En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió ácido 4-(prop-1-en-2-il)benzoico (1,0 g, 6,3 mmol) en 15 ml de tolueno y se añadió lentamente dicloruro de oxalilo 2,0 M (6,3 ml, 13 mmol). Se continuó agitando durante 3 h, y después los productos volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción. Se añadieron al residuo 5 ml de tolueno y la mezcla se concentró a vacío para separar el agua residual formando el azeótropo. Después, el residuo se disolvió en DMA (10 ml) y se añadió 1-etil-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-amina (1Q, 550 mg, 3,14 mmol). Se continuó agitando a 50°C durante la noche. Después la mezcla se vertió en agua helada. El precipitado se recogió y se secó para obtener el producto, la N-(1-etil-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (6B, 820 mg, 82%). Este se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

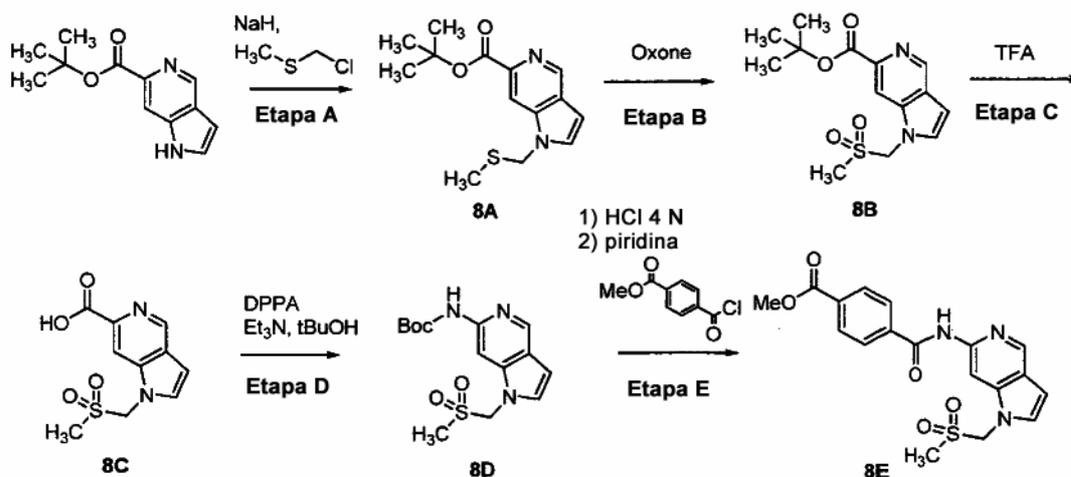
Ejemplo 7: Preparación de los compuestos intermedios 7



15 **Etapa A:** 7A En un matraz de fondo redondo de 2 litros, se añadió acetato de cobre (II) (8,9 g, 49 mmol) y 2,2'-
bipiridina (7,8 g, 49 mmol) en 1,2-dicloroetano (240 ml). Esto se calentó a 70°C. Se suspendieron por separado 6-
cloro-1H-pirroló[3,2-c]piridina (15 g, 98 mmol) y ácido ciclopropilborónico (17 g, 200 mmol) en 1,2-dicloroetano (240
ml). A la primera mezcla calentada se añadió carbonato sódico (21 g, 200 mmol), seguido de la segunda mezcla, y la
mezcla resultante pasó de color verde a rojo oscuro. La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Al día siguiente,
la conversión era de ~50%, y se añadieron otros 0,25 equivalentes de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4,5g), 0,25 equivalentes de BiPy
(3,9 g), y 1,0 equivalente de ácido ciclopropilborónico (8,5 g). La mezcla se continuó agitando a 70°C durante 12 h.
Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 250 ml de salmuera y 250 ml de EtOAc . Se separaron las
capas, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 150ml). Se filtró la sal de cobre de las capas orgánicas,
que después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto en forma
de un aceite negro espeso. Disuelto en MeOH , el producto bruto se cargó en sílice antes de la cromatografía en
columna de sílice. Las fracciones recogidas se agruparon y se concentraron para dar un aceite amarillo espeso que
contenía bipiridina. A este aceite se le añadieron 100 ml de EtOAc y 100 ml de disolución acuosa saturada de
 CuSO_4 . Las capas se separaron, y la capa acuosa se separó para eliminar la sal de cobre azul. Después el filtrado
se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se
filtraron y se concentraron para obtener el producto, la 6-cloro-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridina (7A, 11 g, 57%),
en forma de un sólido amarillo claro.

35 **Etapa B:** 7B En un recipiente de presión de 500 ml, se añadieron 6-cloro-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridina (7A,
6,2 g, 32 mmol), 4-(prop-1-en-2-il)benzamida (6,2 g, 39 mmol), acetato de paladio (II) (0,29 g, 1,3 mmol), y 2-di-terc-
butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (2,2 g, 3,9 mmol). Después se añadió fosfato potásico
tribásico triturado (15 g, 45 mmol), seguido de 1,4-dioxano (130 ml) y t-butanol (32 ml). El recipiente se purgó con
nitrógeno durante 30 min, antes de cerrarlo herméticamente y calentarlo a 130°C durante 24 h. Después de enfriar,
se añadieron sucesivamente 250 ml de agua y 250 ml de EtOAc . Se separaron las capas y la capa acuosa se
extrajo una vez más con 200 ml de EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y
se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en fase normal eluyendo con EtOAc
(10-40%) en hexanos. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para obtener el
producto, la N-(1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (7B, ~4,2 g, 41%) en forma de
un sólido amarillo.

Ejemplo 8: Preparación del compuesto intermedio 8



5 **Etapa A:** 8A A una mezcla de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,6 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite) (0,41 g, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió a la mezcla (clorometil)(metil)sulfano (0,89 g, 9,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (SiO₂, hexanos:EtOAc = 50:50) para dar el 1-(metiltiometil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (8A, 920 mg, 3,3 mmol, 72% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,61 (s, 9 H) 1,94 (s, 3 H) 5,15 (s, 2 H) 6,64 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,93 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H).

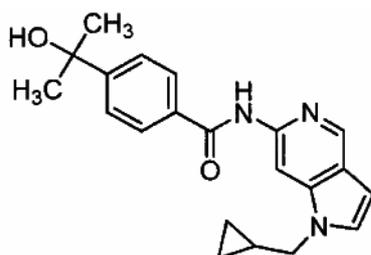
15 **Etapa B:** 8B Una mezcla de 1-(metiltiometil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (8A, 920 mg, 3,3 mmol) y Oxone (4,2 g, 6,8 mmol) en MeOH:H₂O=1:1 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc:H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc) para dar el 1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (8B, 820 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo) δ ppm 1,70 (s, 9 H) 2,75 (s, 3 H) 5,40 (s, 2 H) 6,88 (dd, *J*=3,41, 0,88 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 9,09 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H).

20 **Etapa C:** 8C Una mezcla de 1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (8B, 820 mg, 2,7 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a vacío para dar el ácido 1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (8C, 650 mg, 2,6 mmol, 97% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. El material se usó para la siguiente reacción sin más purificaciones. ESI-MS: *m/z* 255,1 (M+H)⁺.

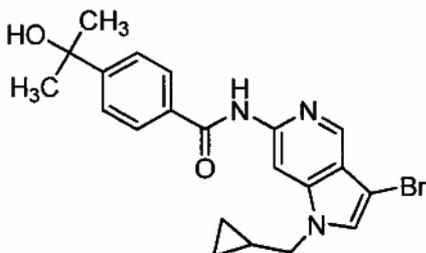
25 **Etapa D:** 8D Una mezcla de difenilfosforilazida (1,1 g, 3,8 mmol), Et₃N (1,8 ml, 13 mmol) y ácido 1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxílico (8C, 650 mg, 2,6 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (10 g, 140 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80 °C durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc = 50:50) para dar el 1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (8D, 410 mg, 1,3 mmol, 50% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,35 - 0,44 (m, 2 H) 0,57 - 0,70 (m, 2 H) 1,19 - 1,33 (m, 1 H) 1,57 (s, 9 H) 3,97 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H) 6,52 - 6,54 (m, 1 H) 7,19 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 7,59 (s ancho, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H).

35 **Etapa E:** 8E Una mezcla de 1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato de terc-butilo (8D, 420 mg, 1,3 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en piridina (3 ml, 37,1 mmol). Se añadió a la mezcla 4-(clorocarbonyl)benzoato de metilo (385 mg, 1,936 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (NH-SiO₂, EtOAc) para dar el 4-(1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamato)benzoato de metilo (8E, 160 mg, 0,40 mmol, 31% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,02 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 5,88 (s, 2 H) 6,73 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 8,01 - 8,12 (m, 2 H) 8,12 - 8,19 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H).

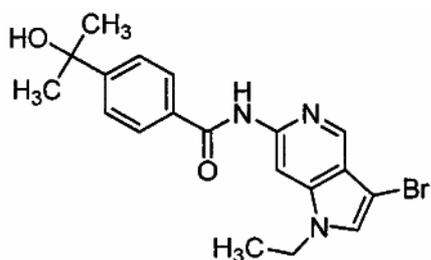
45

Ejemplo 9: N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

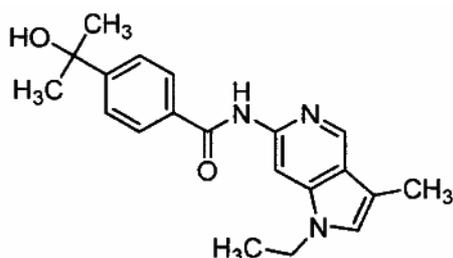
A una disolución enfriada con hielo de 4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoyl)benzoato de metilo (2D, 270 mg, 0,773 mmol) en THF (5 ml) se añadió disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (1,288 ml, 3,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía (NH-SiO₂, EtOAc). Las fracciones se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, la N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (110 mg, 0,32 mmol, 40% de rendimiento), en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,39 - 0,45 (m, 2 H) 0,51 - 0,58 (m, 2 H) 1,20 - 1,31 (m, 1 H) 1,46 (s, 6 H) 4,05 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 5,16 (s, 1 H) 6,57 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,01 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H); p.f. 156-157°C.

Ejemplo 10: N-(3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

A una disolución enfriada con hielo de N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (Ejemplo 9, 75 mg, 0,215 mmol) en DCM (4 ml) se añadió NBS (38,2 mg, 0,215 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h, y después se sometió a cromatografía (NH-SiO₂, EtOAc). Las fracciones se concentraron a vacío y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título, la N-(3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (60 mg, 0,14 mmol, 65% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,40 - 0,48 (m, 2 H) 0,52 - 0,59 (m, 2 H) 1,20 - 1,32 (m, 1 H) 1,46 (s, 6 H) 4,05 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 5,17 (s, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 8,02 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H); p.f. 193-194°C.

Ejemplo 11: N-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

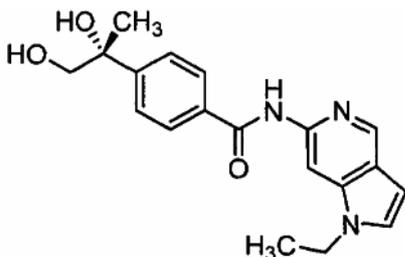
A una disolución enfriada con hielo de 4-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoyl)benzoato de metilo (3D, 300 mg, 0,75 mmol) en THF (5 ml) se añadió disolución de MeMgBr 3 M en THF (2,5 ml, 7,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título, la N-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (290 mg, 0,72 mmol, 97% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (t, *J*=14,40 Hz, 3 H) 1,47 (s, 6 H) 4,22 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 5,13 (s, 1 H) 7,60 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 8,02 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 8,37 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H); p.f. 209-210°C.

Ejemplo 12: N-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

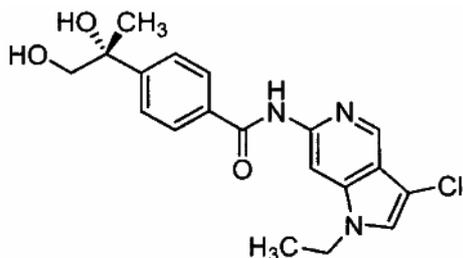
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió 4-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoyl)benzoato de metilo (4A, 530 mg, 1,571 mmol) en THF (Volumen: 12 ml) y la disolución se enfrió a 0°C en un baño de hielo.

- 5 Después se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,6 ml, 7,9 mmol, disolución 3 M en éter). Después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Después la reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl a 0°C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (modo TFA, 20-55%). Las fracciones puras se evaporaron hasta una cantidad mínima y se hicieron
- 10 básicas con disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener el producto del título (12, 160 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,46 (s, 5 H) 2,30 (d, J=0,76 Hz, 3 H) 3,29 (s, 1 H) 4,12 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 5,12 (s, 1 H) 7,19 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,59 (m, J=8,59 Hz, 2 H) 8,01 (m, J=8,34 Hz, 2 H) 8,16 - 8,32 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H); p.f. 198-200°C.

15

Ejemplo 13: (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida

- 20 En un matraz de fondo redondo de 300 ml, se añadieron N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (4,7 g, 15 mmol) y metanosulfonamida (5A, 1,5 g, 15 mmol) en t-butanol (77 ml). A estos a 0°C se añadieron agua y (77 ml) y AD-mix beta (27 g). Estos se agitaron enérgicamente durante la noche en un baño de hielo con calentamiento gradual. La UPLC mostró la conversión completa en el producto deseado. A esta mezcla se
- 25 añadió sulfito sódico (2,4 g, 19 mmol) y esta se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaOH 2 N, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recristalizó en EtOAc y éter para dar el producto del título, la (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (13, 3,8 g, 11 mmol, 73% de rendimiento) en
- 30 forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 4H), 1,36 - 1,42 (m, 3H); ESI-MS: m/z 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 14: (R)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida

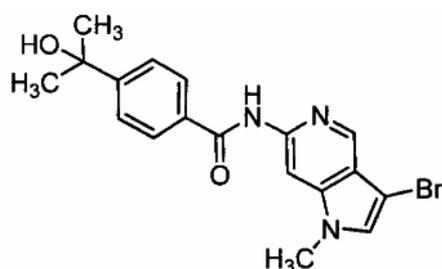
35

En un matraz de pera de 200 ml se añadió (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (13, 3,2 g, 7,1 mmol) en DMF anhidra (45 ml) para dar una suspensión marrón. A temperatura ambiente se añadió N-clorosuccinimida (0,94 g, 7,1 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Se añadieron

40 0,2 equivalentes adicionales de N-clorosuccinimida a temperatura ambiente. Después de 1,5 h adicionales de

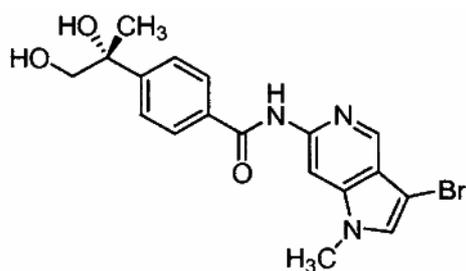
calentamiento a 60°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta formarse un precipitado. Se añadió éter y el sólido rojo se recogió en un filtro sinterizado, y el filtrado se concentró. Después el aceite se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 75-100% EtOAc/hexanos +0,25% MeOH). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. El residuo se combinó con el sólido rojo recogido antes y la mezcla se volvió a suspender en mezcla de EtOAc/metanol caliente. Después de enfriar, el sólido de color mucho más claro se recogió en un filtro de vidrio sinterizado en atmósfera de nitrógeno y se lavó con Et₂O para separar la mayoría de las impurezas coloreadas para dar el compuesto del título, la (R)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (14,1,7 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido rosa claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 374 (M+H)⁺; p.f. 224,4-225,1°C

Ejemplo 15: N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



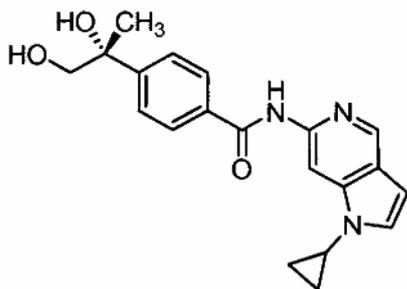
En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoil)benzoato de metilo (3H, 400 mg, 1,0 mmol) en THF (Volumen: 20 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (1,7 ml, 5,2 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. La reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl a 0°C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El producto se purificó usando HPLC preparativa (eluyendo con TFA-15-65%). Las fracciones puras se concentraron hasta una cantidad mínima y se hicieron básicas con disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (15, 80%, 320 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 6 H) 3,80 (s, 3 H) 5,13 (s, 1 H) 7,51 - 7,69 (m, 3 H) 8,02 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 10,62 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 16: (R)-N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida



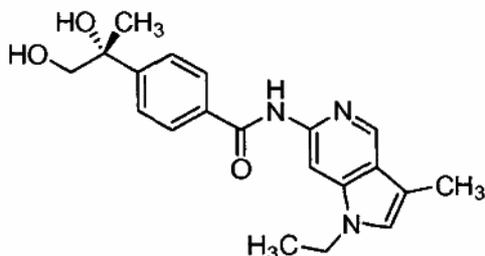
En un matraz de pera de 50 ml se añadieron N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (6A, 400 mg, 1,1 mmol) y metanosulfonamida (100 mg, 1,1 mmol) en t-butanol (5 ml) para dar una disolución amarilla. Después de añadir agua (5 ml) la mezcla se enfrió a 0°C, y después se añadió AD-mix beta (1,9 g). La mezcla bifásica naranja se mantuvo en un baño de hielo con calentamiento gradual. Después la reacción se inactivó con sulfito sódico (180 mg, 1,4 mmol) a 0°C. Después de 15 min, se añadieron salmuera y EtOAc y se separaron las capas; la capa acuosa se extrajo con EtOAc una vez más. Las capas orgánicas acuosas se lavaron con disolución de KOH 2 N y después salmuera, antes de secarlas sobre MgSO₄, filtrarlas y concentrarlas. El producto bruto se purificó por el procedimiento de HPLC preparativa (TFA-15-65%). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron hasta una cantidad mínima. El residuo se liofilizó para dar el compuesto del título, la (R)-N-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (16, 52 mg, 11,3% de rendimiento) y registrado como la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 3 H) 3,46 (d, J=2,78 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3H) 4,06 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 4,23 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,77 (s, 1H) 8,01 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 10,92 (s, 1H); ESI-MS: m/z 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: (R)-N-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida

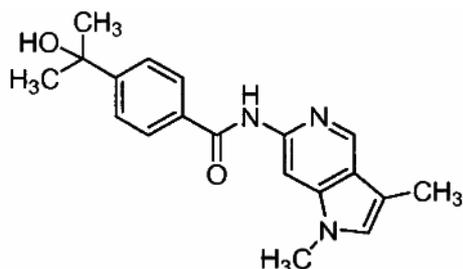


En un matraz de fondo redondo de 1 litro, se añadieron N-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (7B, 8,3 g, 26 mmol) y metanosulfonamida (2,5 g, 26 mmol) en t-BuOH (130 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron agua (130 ml) y AD-mix-beta (46 g) y resultó una disolución naranja bifásica. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 3,5 h, cuando la reacción completó y se inactivó con sulfito sódico (4,29 g, 34,0 mmol) en un baño de hielo durante 30 min. Se añadió salmuera (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con KOH 2 N (100 ml), seguido de salmuera (100 ml). Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un semisólido. El producto bruto se cargó en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos al 10-40%. Sin embargo, el producto no era muy soluble y la mayor parte se recuperó de la parte superior de la columna. El sólido recuperado se lavó con EtOAc y se recogió por filtración para obtener el producto (R)-N-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (17) en forma de un sólido blanquecino. El filtrado se concentró y el residuo sólido se lavó con EtOAc y se recogió en un filtro para obtener 0,91 g adicionales del producto 17 en forma de un sólido blanquecino. Los sólidos se combinaron (4,9 g, 53%) y se usaron en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 - 1,02 (m, 2 H) 1,07 - 1,14 (m, 2 H) 1,43 (s, 3 H) 3,42 - 3,51 (m, 3 H) 4,71 (t, *J*=5,81 Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 6,51 (dd, *J*=3,28, 1,01 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,46 (t, *J*=1,01 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H); ESI-MS: *m/z* 352 (M+H)⁺; 90,8% ee.

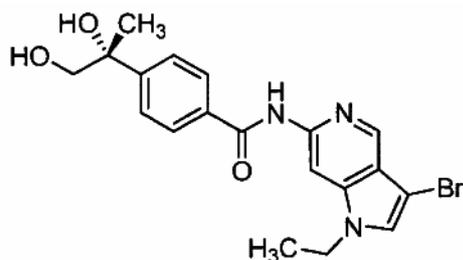
Ejemplo 18: (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida



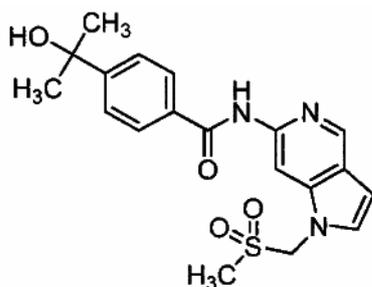
En un matraz de pera de 50 ml se añadieron N-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (6B, 640 mg, 2,0 mmol) y metanosulfonamida (190 mg, 2,0 mmol) en t-butanol (12 ml) para dar una disolución amarilla. Después se añadió agua (12 ml), la mezcla se enfrió a 0°C, y después se añadió AD-mix beta (3,5 g). La mezcla bifásica naranja se mantuvo en un baño de hielo con calentamiento gradual durante la noche. Para inactivar la reacción se añadió sulfito sódico (330 mg, 2,6 mmol) a 0°C. Después de 15 min, se añadieron salmuera y EtOAc y se separaron las capas; la capa acuosa se extrajo con EtOAc una vez más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución de KOH 2 N y después salmuera, antes de secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. El producto bruto se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa (modo de TFA, ACN en agua al 10-45%). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron hasta una cantidad mínima y se liofilizaron para dar el compuesto del título (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (18, 58 mg, 8,2% de rendimiento) en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 - 1,46 (m, 5 H) 2,27 - 2,43 (m, 3 H) 3,34 - 3,57 (m, 2 H) 4,11 - 4,36 (m, 2 H) 7,53 - 7,77 (m, 3 H) 7,85 - 8,07 (m, 3 H) 8,92 (s ancho, 1 H) 11,37 (s ancho, 1 H); ESI-MS: *m/z* 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: N-(1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió 4-(1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoyl)benzoato de metilo (4B, 530 mg, 1,571 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Después se añadió gota a gota disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (2,6 ml, 7,9 mmol). Después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. La reacción después se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl a 0°C y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (modo TFA, ACN/H₂O al 20-55%). Las fracciones puras se concentraron hasta una cantidad mínima y se hicieron básicas con disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener el producto del título (19, 160 mg, 20%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 5,12 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,59 (m, J=8,34 Hz, 2 H) 8,01 (m, J=8,34 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H); p.f. 196-197°C.

Ejemplo 20: (R)-N-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida

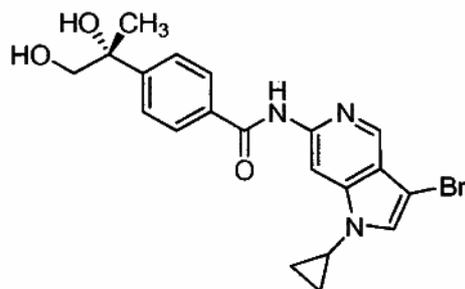
En un matraz de pera de 50 ml, se añadieron (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (13, 125 mg, 0,368 mmol) en diclorometano (3,7 ml). A 0°C, se añadió a la mezcla 1-bromopirrolidina-2,5-diona (66 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se mantuvo en el frigorífico durante el fin de semana. Después de concentrar a vacío, el producto puro se purificó por HPLC preparativa (modo TFA, ACN/agua 15-65%). Las fracciones combinadas se neutralizaron con NaHCO₃, se concentraron y extrajeron en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo se volvió a suspender en ACN y agua, y después se liofilizó para dar el producto deseado, la (R)-N-(3-bromo-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (20, 10 mg, 7%), en forma de un polvo naranja claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 2H), 1,42 (s, 4H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida

A una disolución enfriada con hielo de 4-(1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoyl)benzoato de metilo (8E, 160 mg, 0,40 mmol) en THF (20 ml) se añadió disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (0,67 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O, se lavó

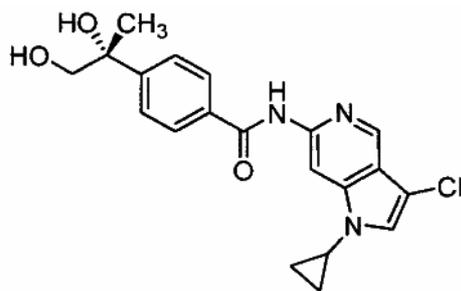
con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. La mezcla bruta se sometió a cromatografía (NH-SiO_2 , EtOAc). Las fracciones se concentraron a vacío y se purificaron por HPLC preparativa para dar la 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (21, 1,1 mg, 3,9 μmol , 0,96% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 4,99 (s, 1 H) 5,69 (s, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 7,84 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,41 (s ancho, 1 H); ESI-MS: m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 22: (R)-N-(3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida

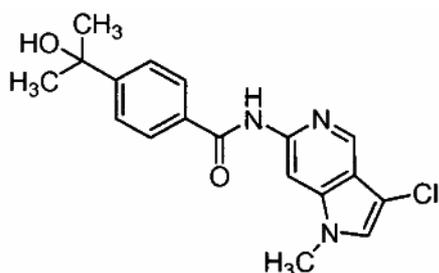


En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron (R)-N-(1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (17, 3,2 g, 9,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (31 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de N-bromosuccinimida (1,477 g, 8,30 mmol) en porciones. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 min, momento en el que quedaba aproximadamente ~10% del material de partida. Se añadió otros 0,1 equivalentes (160 mg) de N-bromosuccinimida a la mezcla de reacción, que se agitó en un baño de hielo durante otros 30 min. Se añadió salmuera (200 ml), seguido de extracción con EtOAc (2X200 ml). Las capas orgánicas se combinaron. Después de secar y filtrar, se obtuvo una suspensión tras la concentración. El sólido se recogió en un filtrado, y después se lavó con 10 ml de EtOAc. Los 2 g resultantes de sólido filtrado se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con MeOH en EtOAc al 5-10%. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar un sólido que se lavó dos veces con EtOAc (2x10 ml). El compuesto del título (22, 0,62 g, 16%) se obtuvo en forma de un sólido rosa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,04 (m, 2 H) 1,05 - 1,13 (m, 2 H) 1,42 (s, 3 H) 3,42 - 3,54 (m, 3 H) 4,71 (t, $J=5,81$ Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,01 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 8,48 (d, $J=0,76$ Hz, 2 H) 8,51 (d, $J=0,76$ Hz, 2 H) 10,63 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Se obtuvieron cantidades adicionales del compuesto del título combinando los filtrados y volviéndolos a purificar por cromatografía en columna en gel de sílice.

Ejemplo 23: (R)-N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida

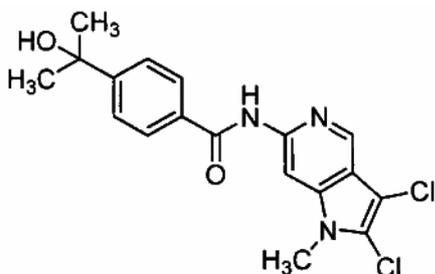


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron (R)-N-(1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (200 mg, 0,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,8 ml) para dar una disolución amarillo claro. A esto le siguió la adición de N-clorosuccinimida (76 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 4 h, se añadieron otros 0,1 eq de N-clorosuccinimida y la mezcla se calentó durante otra hora. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos al 20-70% para la purificación. Los productos que contenían fracciones se combinaron y se formó un sólido rosado tras la evaporación de los disolventes. El sólido se recogió y se lavó con 5 ml de EtOAc para dar el compuesto del título (23, 71 mg, 32%) en forma de un producto rosa claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H) 1,10 (dd, $J=7,07$, 4,55 Hz, 2 H) 1,43 (s, 3 H) 3,42 - 3,54 (m, 3 H) 4,72 (s. ancho, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 3 H) 8,02 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 8,52 (d, $J=0,76$ Hz, 1 H) 8,56 - 8,60 (m, 1 H) 10,64 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

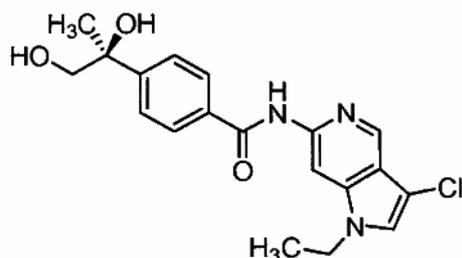
Ejemplo 24: N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

- Etapas A: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió 4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilcarbamoyl)benzoato de metilo (4C, 4,5 g, 15 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo.
- 5 A esta se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (24 ml, 73 mmol) como disolución 3 M en éter. La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se trituroó con éter dietílico y se recogió por filtración para obtener el producto deseado, la 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (2,2 g, 49%); p.f. 173-175°C. El sólido se usó en la siguiente etapa sin más purificación
- 10

- Etapas B: En un matraz de fondo redondo de 125 ml, se disolvió 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (2,8 g, 9,05 mmol) en DMF (25 ml). A esta se añadió N-clorosuccinimida (1,5 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Después, la mezcla se vertió en 50 ml de agua y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (modo RFA: eluyendo con ACN en agua al 25-55%). Las fracciones que contenían el producto monoclorado se combinaron y se concentraron. Se añadió al residuo disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (840 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 - 1,26 (m, 1 H) 1,46 (s, 139 H) 3,66 - 3,86 (m, 3 H) 5,17 (s, 1 H) 7,40 - 7,69 (m, 3 H) 8,01 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H)
- 15
- 20

25 Ejemplo 25: N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

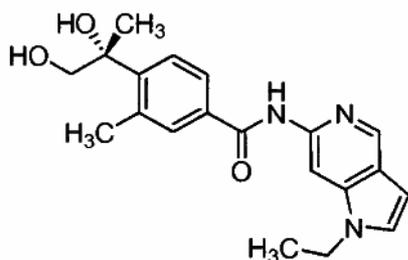
- El compuesto del título se obtuvo como un producto secundario en la síntesis del ejemplo 24. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 5 H) 3,76 (s, 3 H) 5,17 (s, 1 H) 7,59 (m, J=8,34 Hz, 2 H) 8,01 (m, J=8,34 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,58 (s. ancho, 1 H) 10,74 (s, 1 H)
- 30

Ejemplo 26: (S)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida

- 35 En un matraz de pera de 50 ml se añadió (S)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (92 mg, 0,27 mmol) en DMF (2 ml) para dar una disolución. A temperatura ambiente, se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (36 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h, momento en el que la

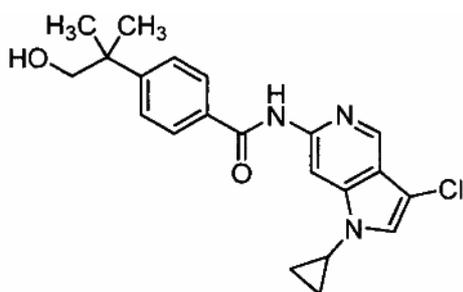
reacción parecía haberse detenido. Se añadieron 0,2 equivalentes adicionales de 1-cloropirrolidina-2,5-diona, y la mezcla se calentó a 60°C durante otra hora. Después la mezcla se enfrió y se repartió entre salmuera y EtOAc. La capa acuosa se extrajo más con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. Después, el residuo se trituró con EtOAc caliente, y el precipitado resultante se recogió en un embudo de vidrio sinterizado. Después, el sólido recogido se recrystalizó en EtOH para dar el producto (S)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (23 mg, 0,062 mmol, 22% de rendimiento) en forma de un sólido rosa. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7. 1 Hz, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 1,34 - 1,45 (m, 6H); p.f. 223,0-223,9°C.

Ejemplo 27: (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-il)-3-metilbenzamida



A la N-(1-etil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-il)-3-metil-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (100 mg, 0,31 mmol) y metanosulfonamida (30 mg, 0,31 mmol) se añadió t-BuOH (1,6 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y después se añadieron agua (1,6 ml) y AD-mix-beta (550 mg, 0,39 mmol) para dar una disolución naranja bifásica. La reacción se agitó a 0°C con calentamiento lento a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió otra vez en un baño de hielo al día siguiente y se añadió un total de 500 mg de AD-mix-beta. No se observó conversión adicional después de 6 h. A la mezcla de reacción enfriada en un baño de hielo se añadieron 120 mg de sulfito sódico. Después de agitar durante 20 min, la mezcla se cargó con salmuera (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con KOH 2 N (5 ml) y después una vez con salmuera (5 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,47 (s. ancho, 1H), 8,65 (s. ancho, 1H), 8,29 (s. ancho, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,76 (s. ancho, 1H), 4,16 - 4,28 (m, 2H), 3,60 (s. ancho, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 28: N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida



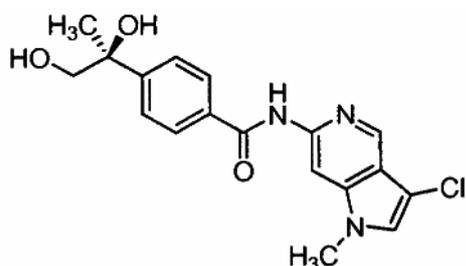
Etapa A: En un vial de microondas se añadieron 6-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (250 mg, 1,3 mmol), 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (400 mg, 1,3 mmol), acetato de paladio (II) (44 mg, 0,20 mmol), y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (90 mg, 0,156 mmol). A esta mezcla se añadió fosfato potásico triturado (590 mg, 1,8 mmol), seguido de 1,4-dioxano (4,3 ml) y t-butanol (1,1 ml). Se añadieron 50 mg adicionales de Pd(OAc)₂ a la disolución. Después de purgar el vial con N₂, la mezcla después se calentó en un baño de hielo a 140°C durante la noche. A la mezcla oscura a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc y agua. La mezcla se filtró para separar el Pd. El filtrado bifásico después se repartió y la fase acuosa se extrajo más con 10 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos al 20-60%) para dar el producto deseado 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-N-(1-ciclopropil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-il)benzamida en forma de un aceite amarillo (40 mg).

Etapa B: Se añadió N,N-dimetilformamida (0,43 ml) a la 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-N-(1-ciclopropil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (40 mg, 0,086 mmol) para dar una disolución amarillo claro. A esta se añadió NCS (10 mg, 0,078 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se

concentraron a vacío. El producto bruto, la 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida, se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 Etapa C: Se añadió THF (800 μ l) a la 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (20 mg, 0,040 mmol). A temperatura ambiente, se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 50 μ l). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, se añadieron 2 ml de disolución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (modo TFA, ACN en agua al 20-45%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y después se extrajeron con EtOAc para separar el TBAF residual para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg, 84%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 1 H) 1,05 - 1,12 (m, 1 H) 1,26 (d, J=1,52 Hz, 7 H) 3,44 - 3,55 (m, 3 H) 4,77 (s. ancho, 1 H) 7,50 (dd, J=8,59, 2,27 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 2 H) 8,34 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 10,64 (d, J=9,09 Hz, 1 H); ESI-MS: m/z 384 (M+H)⁺.

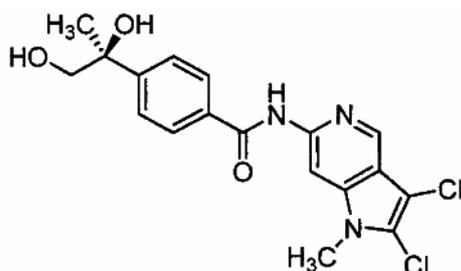
15 Ejemplo 29: (S)-N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida



20 Etapa A: La N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (900 mg, 3,1 mmol) y metanosulfonamida (290 mg, 3,1 mmol) se suspendieron en t-butanol (10 ml). Después se añadió agua (10 ml), la mezcla se enfrió a 0°C, y después se añadió AD-mix alfa (5,4 g, 3,9 mmol). La mezcla bifásica naranja se mantuvo en un baño de hielo con calentamiento gradual durante la noche. La reacción se inactivó con sulfito sódico (510 mg, 4,0 mmol) a 0°C. Después de 15 min, se añadieron salmuera y EtOAc y se separaron las capas; la capa acuosa se extrajo con EtOAc una vez más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución de KOH 2 N y después salmuera, antes de secarlas sobre MgSO₄, filtrarlas y combinarlas. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (modo TFA mode, ACN en agua al 15-65%). Las fracciones de compuesto puro se combinaron y concentraron hasta una cantidad mínima, después se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajeron en EtOAc (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar el producto deseado, la (S)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida.

35 Etapa B: Se disolvió (S)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (650 mg, 2,0 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió NCS (270 mg, 2,0 mmol) a la mezcla, que se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla después se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (modo TFA, ACN en agua al 15-50%). Las fracciones que contenían el producto monoclorado deseado se combinaron, se concentraron, se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y después se extrajeron en acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título, la (S)-N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (120 mg, 0,32 mmol, 16%) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 (s, 2 H) 2,43 - 2,64 (m, 1 H) 3,46 (dd, J=5,56, 2,53 Hz, 2 H) 3,69 - 3,84 (m, 2 H) 4,76 (t, J=5,81 Hz, 1H) 5,04 (s, 1 H) 7,40 - 7,67 (m, 2 H) 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,21 - 8,40 (m, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 360 (M+H)⁺; p.f. 210-212°C.

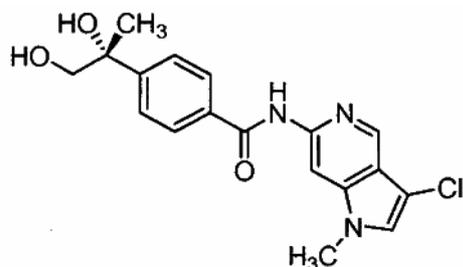
45 Ejemplo 30: (S)-N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida



El compuesto del título se obtuvo como producto secundario en la síntesis del ejemplo 29. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 2 H) 1,44 - 1,45 (m, 1 H) 3,46 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 3,79 (s, 2 H) 4,06 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 4,23 (d, J=8,84 Hz, 3 H) 7,60 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,87 - 8,12 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 394 (M+H)⁺; p.f. 205-208°C.

5

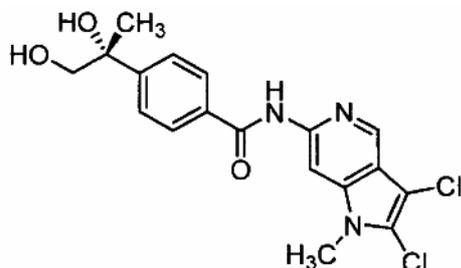
Ejemplo 31: (R)-N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida



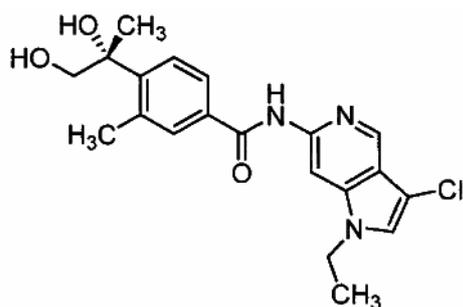
- 10 Etapa A: La N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(prop-1-en-2-il)benzamida (900 mg, 3,1 mmol) y metanosulfonamida (290 mg, 3,1 mmol) se suspendieron en t-butanol (10 ml). Después se añadió agua (10 ml), la mezcla se enfrió a 0°C, y después se añadió AD-mix beta (5,4 g, 3,9 mmol). La mezcla bifásica naranja se mantuvo en un baño de hielo con calentamiento gradual durante la noche. La reacción se inactivó con sulfito sódico (510 mg, 4,0 mmol) a 0°C. Después de 15 minutos, se añadieron salmuera y EtOAc y se separaron las capas; la capa acuosa se extrajo con EtOAc una vez más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución de KOH 2 N y después salmuera, antes de secarlas sobre MgSO₄, filtrarlas y concentrarlas. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (modo TFA, ACN en agua al 15-65%). Las fracciones de compuesto puro se combinaron y concentraron hasta una cantidad mínima, después se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajeron en EtOAc (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar el producto deseado, la (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida.

- 15 Etapa B: La (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)benzamida (750 mg, 2,3 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se le añadió NCS (310 mg, 2,3 mmol). Se continuó agitando a 50°C durante 3 h. La mezcla se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (modo TFA, ACN en agua al 15-50%). Las fracciones que contenía el producto monoclorado deseado se combinaron, se concentraron, se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y después se extrajeron en acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título, la (R)-N-(3-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida (18 mg, 0,49 mmol, 21%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 3,45 (dd, J=5,81, 2,53 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,74 (t, J=5,81 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 7,46 - 7,69 (m, 2 H) 8,01 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,34 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 360 (M+H)⁺; p.f. 210-212°C.

- 35 Ejemplo 32: (R)-N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)benzamida



- 40 El compuesto del título se obtuvo como producto secundario en la síntesis del ejemplo 31. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 2 H) 1,44 - 1,45 (m, 1 H) 3,46 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 3,79 (s, 2 H) 4,06 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 4,23 (d, J=8,84 Hz, 3 H) 7,60 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,87 - 8,12 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 33: (R)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-3-metilbenzamida

La (R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-3-metilbenzamida (40 mg, 0,11 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,57 ml) para dar una disolución amarillo claro. Después se añadió NCS (14 mg, 0,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C; después de 3 h, se añadieron otros 15 mg de NCS, y la reacción se completó después de 1 h. La mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y después se purificó por HPLC preparativa (modo básico, ACN en agua al 20-70%). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (10 mg, 23%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 3,58 - 3,64 (m, 2 H) 4,19 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 4,77 (s. ancho, 1 H) 4,92 (s. ancho, 1 H) 7,55 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,76 - 7,88 (m, 2 H) 8,36 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 10,58 (s, 1 H); ESI-MS: m/z 388 (M+H)⁺.

Ejemplo A: Preparación de proteína ASK1

La clonación del ADNc que codifica la ASK1 humana se llevó a cabo por PCR usando cebadores, 5'-AAAAGTCGACATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGGTGAACAC CATTACCGAAGAGAAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 1) y 5'-AAAGCGGCCGCTCAA GTCTGTTTGTTCGAAAGTCAATG-3' (SEQ ID NO: 2), de la biblioteca de ADNc de corazón humano (Becton, Dickinson y Company). El producto de la PCR se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%), se recuperó del gel un fragmento de ADN de 2,2 kb que contenía el gen de ASK1, y después se digirió con enzimas de restricción, NotI y Sall, y se insertó en el plásmido pFASTBAC1 (Invitrogen) para preparar un plásmido pFB-ASK1. El inserto se verificó por secuenciación. Se preparó el baculovirus recombinante de acuerdo con el procedimiento del sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen).

Se sembraron células Sf-21 para lograr 1x10⁶ células/ml en 100 ml de medio Sf-900 II SFM (Invitrogen) que contiene suero de ternero fetal al 10% y después se cultivó a 27°C durante 24 h. Para expresar ASK1 en las células, se añadieron 0,15 ml de la cepa de virus de baculovirus recombinante a las células y después se cultivaron durante 60 h. Las células se separaron de la disolución de cultivo por centrifugación a 3000 rpm durante 10 min y se lavaron una vez con PBS. Las células se suspendieron en 10 ml de tampón de lisis (HEPES 25 mM (pH 7,5), Triton X al 1%, NaCl 130 mM, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, β-glicerofosfato 25 mM, inhibidores de proteasas completo (Roche), ortovanadato sódico 1 mM) y se rompieron mediante tratamiento 4 veces con un homogeneizador (POLYTRON) a 20000 rpm durante 30 s. La proteína ASK1 activa se purificó de un líquido sobrenadante obtenido por separación por centrifugación a 40000 rpm durante 45 min usando gel de afinidad anti-FLAG M2 (Sigma).

Ejemplo B: Ensayo de centelleo para medir el efecto inhibidor de los compuestos de ejemplo de la invención frente a ASK1

Los compuestos de ensayo (2,5 μl) disueltos en DMSO se añadieron a pocillos que contenían 37,5 μl de la disolución de reacción (HEPES 25 mM (pH 7,5), acetato magnésico 10 mM, DTT 1 mM) que incluían 30 ng de proteína ASK1 activa y 1 μg de proteína básica mielina (Wako), y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 min. Para iniciar la reacción, se añadieron 10 μl de disolución de ATP (ATP 2,5 μM, [γ-³²P]ATP 0,1 μCi) a los pocillos. Después de incubar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se terminó por adición de 50 μl de disolución de TCA al 20%. La disolución de la reacción se incubó a 4°C durante 30 min y se transfirió una fracción insoluble en ácido a un filtro GF/C (Packard) con cosechador celular (Packard), y se lavó con ácido fosfórico 250 mM. Después de secar a 45°C durante 60 min, se añadieron 40 μl de Microscint 0 (Packard) y se midió la radiactividad con TopCount (Packard). Se calcularon las concentraciones (valor de CI₅₀) de los compuestos de ensayo necesarios para 50% de inhibición de la actividad de quinasa mediante PRISM 3.0 (Graphpad Software).

Ejemplo C: Ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo (HTFR) homogénea para medir el efecto inhibidor de los compuestos de ejemplo de la invención frente a ASK1

La ASK1 humana recombinante se adquiere en Millipore (nº de catálogo 14-606). El ensayo enzimático de la ASK1 se realiza usando el kit HTRF[®] KinEASE[™] STK S3, el kit de ensayo universal para serina/treonina quinasa de CisBio.

Las propiedades inhibitoras de los compuestos para ASK1 se pueden determinar usando un formato de placa de

384 pocillos blancos en las siguientes condiciones de reacción: ASK1 25 nM, péptido STK S3-biotina CisBio 1 µM, ATP 100 µM, y DMSO al 1% - 2% en tampón de ensayo de quinasa de HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,01%, EDTA 0,2 mM y DTT 1 mM. El producto de reacción se determina cuantitativamente por HTRF después de la adición del reactivo de detección SA-XL665 y STK-anticuerpo-criptato.

5 La reacción de ensayo se puede iniciar como sigue: 2 µl de la mezcla de péptido STK S3-biotina CisBio y ATP 300 µM con 2 µl del compuesto de ensayo (diluciones seriadas de 2 veces para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contenía DMSO al 3%-6%, se añaden a cada pocillo de la placa, seguido de la adición de 2 µl de ASK1 75 nM para iniciar la reacción (la concentración final de la enzima era 25 nM para la ASK1). La mezcla de reacción después se puede incubar a temperatura ambiente durante 1 h, e inactivar y revelar por adición de 6 µl de STK-anticuerpo-criptato diluido 100 veces y SA-XL665 250 nM en tampón de detección de HTRF de Cisbio (HEPES 50 mM, pH 7,0, BSA al 0,1%, KF 0,8 M y EDTA 20 mM). La intensidad de la fluorescencia se mide a 620 nm (Criptato) y 665 nm (XL665) después de 1-2 h de incubación a temperatura ambiente. Se calcula una relación (665/620) para cada pocillo y se ajusta a la curva de referencia de Cl₅₀ para determinar las constantes de inhibición (Cl₅₀).

15 Ejemplo D. Valores de Cl₅₀ in vitro de los compuestos de la invención frente a ASK1

Las actividades enzimáticas de los compuestos de la presente invención frente a ASK1 se determinaron usando el ensayo descrito en los ejemplos B y C. Los resultados de los valores de Cl₅₀ se dan en la tabla 1.

20 Tabla 1: Cl₅₀ de los compuestos de ejemplo de la invención frente a ASK1

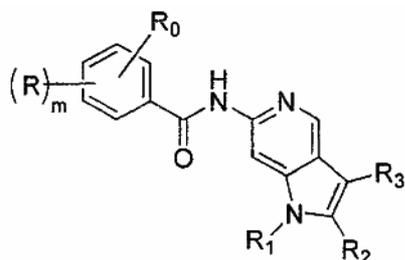
Compuesto nº	Actividad enzimática B	Actividad enzimática C
	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)
9	81	237
10	3	62
11	3	8
12	7	20
13	55	64
14	6	16
15	5	10
16	7	20
17	69	214
18	14	17
19	19	29
20	2	10
21	---	12446
22	2	7
23	4	6
24	11	18
25	60	146
26	9	12
27	---	528
28	---	16
29	---	38
31	---	19
32	---	122
33	---	41

Listado de secuencias

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
 <120> INHIBIDORES DE LA QUINASA 1 REGULADORA DE LA SEÑAL DE APOPTOSIS
 5 <130> ASK1-5006-WO
 <150> 61/300.869
 <151> 2010-02-03
 10 <160> 2
 <170> PatentIn versión 3.5
 15 <210> 1
 <211> 65
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Cebadores sintéticos
 <400> 1
 aaaagtcgac atggactaca aggacgacga tgacaagggtg aacaccatta ccgaagagaa 60
 30 gggga 65
 <210> 2
 35 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Cebadores sintéticos
 45 <400> 2
 aaagcggccg ctcaagtctg ttgtttcga aagtcaatg 39

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



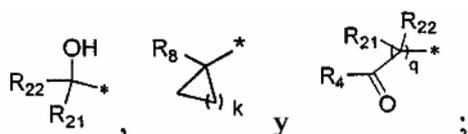
5

un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en el que:

m es 0, 1 ó 2;

10

R₀ se selecciona del grupo que consiste en



15 cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), alquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi (C₁₋₆), amino, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), hidroxialcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi (C₁₋₆), perhalogenoalcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), R₉-carbonil-alquilo(C₁₋₆), R₉-sulfonil-alquilo(C₁₋₆), R₉-carbonilo, y R₉-sulfonilo;

20

R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciano, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), cicloalqueno (C₄₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), sulfonilo, heterocicloalqueno (C₃₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, amino, carbonilamino, sulfonilamino, cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₄₋₆), oxicarbonilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, aminosulfonilo, en el que el amino, carbonilamino, sulfonilamino, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo y aminosulfonilo está cada uno no sustituido o sustituido además con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), y cicloalquilo (C₃₋₆);

25

30

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo(C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), heteroalquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y arilo (C₄₋₆), con la condición de que cuando R₃ es hidrógeno y R₁ es alquilo, R₂ no es arilo, heteroarilo o heterociclo;

35

40

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi (C₄₋₆), heteroariloxi (C₁₋₅), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), carbonil-alquilo(C₁₋₆), tiocarbonil-alquilo(C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), sulfonilalquilo (C₁₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heterocicloalquil(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), aril(C₄₋₆)-alquilo(C₁₋₃), heteroaril(C₁₋₅)-alquilo(C₁₋₃), heteroalquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), perhalogenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicloalquilo (C₁₋₅), arilo (C₄₋₆), y heteroarilo (C₁₋₅);

45

50

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

R₈ es -(CR₂₃R_{23'})_pOH;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidroxí, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

5 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxí, amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆), (di-alquil(C₁₋₆))amino, alcoxi (C₁₋₆), y alquilo (C₁₋₆);

10 R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, y -O(CR₂₃R_{23'})_pOH;

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆) y halogenoalquilo (C₁₋₆);

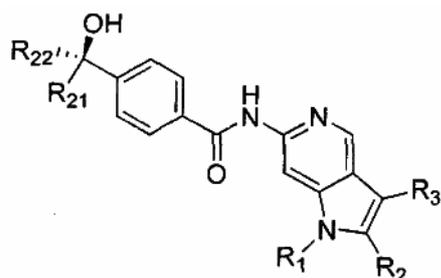
15 R₂₃ y R_{23'} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₁₋₆);

k es 1, 2, 3 ó 4;

p es 1, 2, 3 ó 4; y

20 q es 1, 2, 3 ó 4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



25 un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero.

30 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxí, nitro, halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₆), -OCHF₂, -OCF₃, alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), -CHF₂, -CF₃, -C(CH₃)(OH)CF₃, -CH₂OCH₂CF₃, -C(O)OCH₃, -OCH(CH₃)₂, aminoalquilo (C₁₋₆), hidroxicarbonilamino-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-carbonilamino-alquilo(C₁₋₆), y alquil(C₁₋₆)-carbonilamino-alquilo(C₁₋₆).

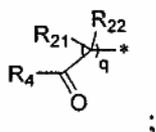
35 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y alquil(C₁₋₆)-sulfonyl-alquilo(C₁₋₆), cada uno no sustituido, o sustituido con mono- o di-alquilo(C₁₋₆).

40 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₂ es halógeno o hidrógeno.

45 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃).

50 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en el que:

R₀ es



y

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), amino no sustituido, alquilamino (C₁₋₆) y (di-
alquil(C₁₋₆))amino.

5 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R₂₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

10 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R₂₁ es hidroximetilo.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃).

15 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R₂₂ se selecciona de hidrógeno, metilo y CF₃.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

20 N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-benzamida;

N-(3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-benzamida;

N-(3-bromo-1-etil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

25 N-(1-etil-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

(R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)benzamida;

30 (R)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

N-(3-bromo-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

35 (R)-N-(3-bromo-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(R)-N-(1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-benzamida;

40 N-(1,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

(R)-N-(3-bromo-1-etil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

45 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-(metilsulfonilmetil)-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-benzamida;

(R)-N-(3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(R)-N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

50 N-(3-cloro-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida;

N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-benzamida;

55 (S)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(R)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-3-metil-benzamida;

N-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1-hidroxil-2-metilpropan-2-il)-benzamida;

60 (S)-N-(3-cloro-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(S)-N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(R)-N-(3-cloro-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

65 (R)-N-(2,3-dicloro-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-benzamida;

(R)-N-(3-cloro-1-etil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-3-metilbenzamida;

un estereoisómero de uno cualquiera de los compuestos mencionados antes; y

5

una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos o estereoisómeros mencionados antes.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar como un medicamento.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar en el tratamiento de un estado patológico seleccionado del grupo que consiste en diabetes, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia diabética, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), glucosa plasmática en ayunas alterada (GAA), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito, obesidad, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral, síndrome del intestino corto, enfermedad renal, hiperlipidemia, arteriosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral, síndrome metabólico, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), epilepsia, convulsiones, enfermedad de Huntington, enfermedades por poliglutaminas, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, isquemias cerebrales, enfermedad neurodegenerativa dirigida por apoptosis, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, hipoxia aguda, isquemia y neurotoxicidad inducida por glutamato; glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Sjogren, osteoporosis, osteoartritis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, Shigellosis, edema, analgesia, fiebre y dolor, dolor neuromuscular, cefalea, dolor por cáncer, dolor dental y dolor por artritis, hipertrofia cardíaca, isquemia miocárdica, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, isquemia hepática, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, y agregación de plaquetas inducida por trombina.

15

20

25

30