

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 538 526**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04**

(2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011 E 11707689 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2547677**

---

(54) Título: **Inhibidores de amino oxidasa sensible a semicarbazida**

(30) Prioridad:

**15.03.2010 GB 201004311**

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

**22.06.2015**

(73) Titular/es:

**PROXIMAGEN LIMITED (100.0%)  
3rd Floor 91-93 Farringdon Road  
London EC1M 3LN, GB**

(72) Inventor/es:

**EVANS, DAVID;  
CARLEY, ALLISON;  
STEWART, ALISON;  
HIGGINBOTTOM, MICHAEL;  
SAVORY, EDWARD;  
SIMPSON, IAIN;  
NILSSON, MARIANNE;  
HARALDSSON, MARTIN;  
NORDLING, ERIK y  
KOOLMEISTER, TOBIAS**

(74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 538 526 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 amino oxidasa sensible a semicarbazida

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la actividad de SSAO. La invención también 5 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos en el tratamiento o prevención de afecciones médicas en donde es beneficiosa la inhibición de la actividad de la SSAO, tales como enfermedades inflamatorias, trastornos inmunitarios y la inhibición del crecimiento tumoral.

**Antecedentes de la invención**

10 La actividad de la amino oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) es una actividad enzimática expresada por la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1) o amino oxidasa 3 que contiene cobre (AOC3), que pertenece a la familia de enzimas de amino oxidadas que contienen cobre (EC. 1.4.3.6). Por lo tanto los inhibidores de la enzima SSAO también puede modular las funciones biológicas de la proteína VAP-1. Los miembros de esta familia son sensibles a la inhibición por la semicarbazida y usan ion cúprico y el cofactor topa quinona derivado de proteína (TPQ) en la desaminación oxidativa de aminas primarias a aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoniaco, de acuerdo con la 15 siguiente reacción:



Los sustratos conocidos para la SSAO humana incluyen metilamina endógena y aminoacetona, así como algunas 20 aminas xenobióticas tales como bencilamina [Lyles, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996, 28, 259-274; Klinman, *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 131-137; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315]. De forma análoga a otras amino oxidadas que contienen cobre, el análisis 25 de secuencia de ADN y la determinación de estructura sugieren que la SSAO humana unida a tejido es una glicoproteína homodímera que contiene dos subunidades de 90-100 kDa ancladas a la membrana plasmática por un solo dominio N-terminal que se extiende en la membrana [Morris et al., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 9388-9392; Smith et al., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 17-27; Airenne et al., *Protein Science* 2005, 14, 1964-1974; Jakobsson et al., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2005, 61(Pt 11), 1550-1562].

Se ha encontrado actividad de SSAO en una variedad de tejidos incluyendo tejido muscular liso vascular y no 30 vascular, endotelio y tejido adiposo [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Nakos y Gossrau, *Folia Histochem. Cytobiol.* 1994, 32, 3-10; Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Castillo et al., *Neurochem. Int.* 1998, 33, 415-423; Lyles y Pino, *J. Neural. Transm. Suppl.* 1998, 52, 239-250; Jaakkola et al., *Am. J. Pathol.* 1999, 155, 1953-1965; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572; Salmi y Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216]. Además, la proteína SSAO se encuentra en el plasma sanguíneo y esta forma soluble parece que tiene propiedades similares a la forma unida a tejido [Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557]. Recientemente se ha mostrado que la SSAO humana y de roedor en la circulación proceden de la forma unida a tejido [Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 35 1921-1928; Abella et al., *Diabetología* 2004, 47(3), 429-438; Stolen et al., *Circ. Res.* 2004, 95(1), 50-57], mientras que en otros mamíferos la SSAO del plasma/suero también es codificada por un gen separado llamado AOC4 [Schwelberger, *J. Neutral. Transm.* 2007, 114(6), 757-762].

La función fisiológica exacta de esta enzima abundante todavía no se ha determinado completamente, pero parece 40 que la SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y regulación celular. Por ejemplo, descubrimientos recientes sugieren que la SSAO tiene una función tanto en la absorción de glucosa mediada por GLUT-4 [Enrique-Tarancon et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572] como en la diferenciación de adipocitos [Fontana et al., *Biochem. J.* 2001, 356, 769-777; Mercier et al., *Biochem. J.* 2001, 358, 335-342]. Además, se ha mostrado que la SSAO está implicada en procesos inflamatorios donde actúa como una proteína de adhesión para leucocitos [Salmi y Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 45 22, 211-216; Salmi y Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pág. 237-251], y también puede tener una función en el desarrollo y mantenimiento de la matriz del tejido conjuntivo [Langford et al., *Cardiovasc. Toxicol.* 2002, 2(2), 141-150; Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 1921-1928]. Además, recientemente se ha descubierto una conexión entre la SSAO y la angiogénesis [Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935], y basándose en esta conexión se espera que la inhibición de la SSAO tenga un efecto antiangiogénico.

50 Varios estudios en seres humanos han demostrado que la actividad de la SSAO en el plasma sanguíneo es elevada en afecciones tales como insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer e inflamación [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Boomsma et al., *Cardiovasc. Res.* 1997, 33, 387-391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557; Boomsma et al., *Diabetología* 1999, 42, 233-237; Meszaros et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1999, 24, 299-302; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernandez et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 384(1-2), 55 183-187]. Los mecanismos subyacentes de estas alteraciones de la actividad enzimática no están claros. Se ha sugerido que los aldehídos reactivos y el peróxido de hidrógeno producido por amino oxidadas endógenas

contribuyen al avance de las enfermedades cardiovasculares, complicaciones diabéticas y enfermedad de Alzheimer [Callyingham et al., *Prog. Brain Res.* 1995, 106, 305-321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Jiang et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008, 34(2), 194-204].

Además, la actividad enzimática de la SSAO está implicada en el proceso de extravasación de leucocitos en sitios de inflamación donde se ha mostrado que la SSAO es expresada fuertemente en el endotelio vascular [Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi y Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pág. 237-251]. Por consiguiente, se ha sugerido que la inhibición de la SSAO tiene un valor terapéutico en la prevención de complicaciones diabéticas y en enfermedades inflamatorias [Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562].

Los animales que no expresan SSAO fenotípicamente son claramente normales pero presentan una disminución notable en las respuestas inflamatorias producidas en respuesta a diferentes estímulos inflamatorios [Stolen et al., *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]. Además, el antagonismo de su función en animales no manipulados genéticamente en múltiples modelos animales de enfermedad humana (p. ej., inflamación de la pata inducida por carragenano, colitis inducida por oxazolina, inflamación pulmonar inducida por lipopolisacárido, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxina) mediante el uso de anticuerpos y/o moléculas pequeñas, se ha mostrado que es protector en la disminución de la infiltración de leucocitos, reduciendo la gravedad del fenotipo de la enfermedad y reduciendo los niveles de citoquinas inflamatorias y quimioquinas [Kirton et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi y Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Function and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pág. 237-251; Noda et al., *FASEB J.* 2008 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935]. Esta protección antiinflamatoria parece conseguirse mediante una amplia variedad de modelos inflamatorios todos con mecanismos causantes independientes, en lugar de estar restringida a una enfermedad o modelo de enfermedad particular. Esto sugeriría que la SSAO puede ser un punto nodal clave para la regulación de la respuesta inflamatoria, y por lo tanto, es probable que los inhibidores de SSAO sean fármacos antiinflamatorios eficaces en una amplia variedad de enfermedades humanas.

La SSAO (VAP-1) es regulada por aumento en el cáncer gástrico y se ha identificado en la vasculatura de tumores de melanoma, hepatoma y tumores de cabeza y cuello humanos (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), *J. Immunol.* 160, 3978-88.; Irlala H, Salmi M, Alanen K, Gre'nman R, Jalkanen S (2001), *Immunol.* 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, et al. (2004), *Melanoma Res.* 14, 135-40.). Una publicación (Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvine K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), *J. Immunol.* 184, 3164-3173) ha mostrado que en los ratones que llevan VAP-1 enzimáticamente inactiva desarrollan melanomas más despacio, y tienen menor número y diámetro de tumores en vasos sanguíneos. El desarrollo reducido de estos tumores también se reflejaba en la infiltración reducida (en 60-70%) de células supresoras mieloides. Es alentador que la deficiencia de VAP-1 no tiene efecto en la formación de vasos o linfa en el tejido normal.

Moléculas pequeñas de diferentes clases estructurales se han descrito previamente como inhibidores de SSAO, por ejemplo en el documento WO 02/38153 (derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina), en el documento WO 03/006003 (derivados de 2-indanilhidrazina), en el documento WO 2005/014530 (compuestos de alilhidrazina e hidroxilamina (aminoxi)) y en el documento WO 2007/120528 (compuestos alilamino). Se describen inhibidores de SSAO adicionales en los documentos PCT/EP2009/062011 (publicado como WO2010/031789) y PCT/EP2009/062018 (publicado como WO 2010/031791). Se describen compuestos estructuralmente relacionados que tienen actividad como inhibidores de quinasa en el documento WO 2006/114180. Se describen compuestos estructuralmente relacionados que tienen actividad en el receptor P2X<sub>7</sub> en el documento WO 2009/108551. Se describen compuestos estructuralmente relacionados que tienen actividad como inhibidores de la señal hedgehog en el documento WO 2011/019060.

La invención descrita en la presente memoria se refiere a una nueva clase de inhibidores de SSAO con características biológicas, farmacológicas y farmacocinéticas que los hacen adecuados para usar como agentes profilácticos o terapéuticos en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios humanos. Esta capacidad terapéutica se diseña para bloquear la acción enzimática de SSAO, reduciendo los niveles de productos enzimáticos proinflamatorios (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoniaco) a la vez que también disminuye la capacidad adhesiva de las células inmunitarias y de forma correspondiente su activación en la extravasación final. Las enfermedades donde se espera que dicha actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades donde las células inmunitarias tienen una función destacada en el inicio, mantenimiento o resolución de la patología, tal como la esclerosis múltiple, artritis y vasculitis.

#### **Descripción detallada de la invención**

Sorprendentemente, se ha encontrado que los siguientes compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la SSAO. Por lo tanto, son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la inhibición de la actividad de SSAO es beneficiosa, tal como inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunitarios o autoinmunitarios, e inhibición del crecimiento tumoral.

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se expone en la reivindicación 1.

Se espera que los compuestos de la invención se puedan preparar en forma de hidratos y solvatos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones de la presente memoria, a "compuestos de los que se ocupa la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos", y similares, incluyen referencias a sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos. El término "solvato" se usa en la presente memoria

5 para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos individuales de la invención pueden existir en una forma amorfá y/o varias formas polimórficas y se 10 pueden obtener en diferentes hábitos cristalinos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones de la presente memoria, a "compuestos de los que se ocupa la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos", y similares, incluyen referencias a los compuestos independientemente de la forma amorfá o polimorfá.

Puesto que algunos compuestos de la invención tienen un átomo de nitrógeno en un anillo aromático, pueden formar N-óxidos, y la invención incluye compuestos de la invención en su forma de N-óxido.

## 15 Definiciones

Las siguientes definiciones se aplicarán a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, salvo que se exponga o indique otra cosa.

La expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Para las 20 partes del intervalo del alquilo C<sub>1-4</sub> están contemplados todos los subgrupos del mismo tales como alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>2-4</sub>, alquilo C<sub>2-3</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos de dicho alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

La expresión "alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que está unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno. Para las partes del intervalo del alcoxi C<sub>1-4</sub>, están contemplados todos los subgrupos del mismo tales como alcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>2-3</sub> y alcoxi C<sub>3-4</sub>. Los ejemplos de dicho alcoxi C<sub>1-4</sub> incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.

La expresión "hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos por OH. Los ejemplos de dicho hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2,3-dihidroxipropilo.

La expresión "halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que tiene uno o más de sus 30 átomos de hidrógeno sustituidos por halógeno. Los ejemplos de dicho halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> incluyen fluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, triclorometilo y 2-fluoroetilo.

La expresión "ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>)" indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos por ciano. Los ejemplos de dicho ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

35 La expresión "aminoalquilo C<sub>1-4</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado sustituido con un grupo amino. Los ejemplos de dicho aminoalquilo C<sub>1-4</sub> incluyen aminometilo y 2-aminoetilo.

La expresión "alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>)" indica un grupo aminoalquilo C<sub>1-4</sub> como se ha definido antes, en donde el grupo amino está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos de dicho alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen metilaminoetilo y etilaminopropilo.

40 La expresión "di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>)" indica un grupo aminoalquilo C<sub>1-4</sub> como se ha definido antes, en donde el grupo amino está disustituido con grupos alquilo C<sub>1-4</sub> lineales o ramificados. Los ejemplos de dicho di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen N,N-dimetilaminometilo, N-etyl-N-metilaminoetilo y N,N-diethylaminometilo.

La expresión "alcoxi(C<sub>1-4</sub>)carbonilamino-alquilo(C<sub>1-4</sub>)" indica un grupo aminoalquilo C<sub>1-4</sub> como se ha definido antes, en donde el grupo amino está sustituido con un grupo alcoxi(C<sub>1-4</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-C(O)-. Los ejemplos de dicho 45 alcoxi(C<sub>1-4</sub>)carbonilamino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen metoxicarbonilaminometilo y *terc*-butoxicarbonilaminoetilo.

Las expresiones "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" indican un anillo heteroaromático monocíclico que comprende de 5 a 6 átomos de en anillo, en el que uno o más átomos del anillo son distintos de carbono, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo y tiadiazolilo.

50 Las expresiones "heterocíclico" y "anillo heterocíclico" incluyen heteroarilo, y se refieren a una estructura de anillo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de en anillo, en especial 5 o 6 átomos en el anillo, en el que uno o más átomos del anillo son distintos de carbono, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo mencionados en el párrafo anterior y grupos piperidinilo, morfolinilo,

homomorfolinilo, azepanilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, diazepinilo, tertahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, terahidrofuranilo, y dihidropirrolilo.

La expresión "fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>)" se refiere a un grupo fenilo que está directamente unido a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos de dicho fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen fenilmetilo (es decir, bencilo), 2-feniletilo y 2-fenilpropilo.

La expresión "heterociclo-alquilo(C<sub>1-4</sub>)" se refiere a un anillo heterocíclico que está directamente unido a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado por un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de dicho heterociclo-alquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen piperidin-4-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, morfolin-4-il-metilo y piperazin-4-ilmetilo.

La expresión "heteroaryl-alquilo(C<sub>1-4</sub>)" se refiere a un anillo de hetaeroarilo que está directamente unido a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado por un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Los ejemplos de dicho heteroaryl-alquilo(C<sub>1-4</sub>) incluyen pirazolilmetilo, tiazolilmetilo y piridiniletilo.

La expresión "alquileno C<sub>1-3</sub>" indica una cadena hidrocarbonada saturada divalente, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La cadena de alquileno C<sub>1-3</sub> puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical por un carbono dentro de la cadena o por cualesquier dos carbonos dentro de la cadena. Los ejemplos de radicales alquilleno C<sub>1-3</sub> incluyen metileno [-CH<sub>2</sub>], 1,2-etileno [-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>], 1,1-etileno [-CH(CH<sub>3</sub>)-], 1,2-propileno [-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)] y 1,3-propileno [-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]. Cuando se hace referencia a un radical "alquileno C<sub>1-3</sub>", están contemplados todos los subgrupos de los mismos, tales como alquileno C<sub>1-2</sub> y alquileno C<sub>2-3</sub>.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro, lo más preferiblemente flúor.

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Oxo" se refiere al grupo carbonilo =O.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no.

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

"Tratamiento" como se usa en el presente documento incluye la profilaxis del trastorno o afección nombrado, o la mejora o eliminación del trastorno una vez que se ha establecido.

"Una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico en el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto).

"Profármacos" se refiere a compuestos que en condiciones fisiológicas o por solvolisis se pueden convertir en un compuesto biológicamente activo de la invención. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para dar el compuesto original de la invención, p. ej., por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco normalmente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2<sup>a</sup> Ed., Elsevier Academic Press (2004), pág. 498-549). Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando grupos funcionales, tales como grupos hidroxi, amino o mercapto, presentes en un compuesto de la invención, de forma que las modificaciones son escindidas, en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a derivados de acetato, formato y succinato de grupos funcionales hidroxi o derivados de fenilcarbamato de grupos funcionales amino.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dado abarcará también todas las formas de sales, hidratos, solvatos, N-óxidos y profármacos de los mismos. Además, una fórmula química o nombre dado abarcará todas las formas tautómeras y estereoisómeras de los mismos. Los tautómeros incluyen las formas enólica y ceto. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros. Los enantiómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas racémicas (mezclas iguales) o mezclas desiguales de los dos enantiómeros. Los diastereoisómeros pueden estar presentes en sus formas puras o como mezclas de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros también incluyen isómeros geométricos, que pueden estar presentes en sus formas *cis* o *trans* puras o como mezclas de estas.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como tal o, cuando sea adecuado, como sus sales farmacológicamente aceptables (sales de adición de ácido o base). Las sales de adición farmacológicamente

aceptables mencionadas más adelante se pretende que comprendan las formas de sales de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos. Los compuestos que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento de la forma de base con un ácido adecuado. Los ácidos de ejemplo incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácidos fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Las formas de sales de adición de base de ejemplo son las sales de sodio, potasio, calcio, y sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como p. ej., arginina y lisina. La expresión sal de adición como se usa en el presente documento, también comprende solvatos que los compuestos y sus sales pueden formar, tales como por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

#### El grupo B

En una realización de la invención B es un enlace, O o alquieno C<sub>1-3</sub> tal como un radical metileno, etileno o propileno. En una realización actualmente preferida B es un enlace o metileno. En otra realización preferida B es un enlace.

#### El grupo Y

En una realización actualmente preferida de la invención, Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino (NH<sub>2</sub>), -NHR<sup>6</sup> tal como NHCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -OCH<sub>3</sub>. En otra realización actualmente preferida Y es H, OH, o NH<sub>2</sub>. En una realización actualmente preferida alternativa Y es hidrógeno.

#### El grupo Z

Z se selecciona de hidrógeno, flúor, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> tal como metoxi o etoxi, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como fluorometoxi, difluorometoxi o trimetoxi, CONH<sub>2</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, amino, -NHR<sup>6</sup> tal como NHCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En una realización actualmente preferida de la invención Z es hidrógeno o hidroxilo.

#### El grupo W

En una realización actualmente preferida de la invención W se selecciona de H, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En otra realización actualmente preferida W es hidrógeno.

#### El grupo R<sup>1</sup>

En una realización de la invención R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo de 6 miembros tal como piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como cloro o fluoro, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> tal como hidroximetilo o hidroxietilo, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como cianometilo o cianoetilo, aminoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como aminometilo, aminoetilo o aminopropilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>.

En una realización actualmente preferida de la invención R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como fluoro o cloro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo o etilo, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como cianometilo o cianoetilo, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>.

En otra realización actualmente preferida R<sup>1</sup> es heteroarilo tal como piridina-2-ilo, piridina-3-ilo o piridina-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, y alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En una realización alternativa, R<sup>1</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido en una o más de las posiciones para, meta y orto, con uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo, o fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En una realización actualmente preferida R<sup>1</sup> es fenilo sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo, o fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo. En una realización actualmente preferida alternativa, el sustituyente en para se selecciona de fluoro, cloro o metilo.

En otra realización actualmente preferida R<sup>1</sup> es fenilo sustituido en la posición meta con hidrógeno.

En otra realización actualmente preferida adicional, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido en la posición orto con un sustituyente seleccionado de hidrógeno, fluoro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo. En otra realización preferida R<sup>1</sup> es fenilo sustituido en la posición orto con hidrógeno, fluoro o metilo.

5 En una realización actualmente preferida de la invención R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo mono-, di- o tri-sustituido, en donde las posiciones orto, meta y/o para pueden ser cualquier combinación de los sustituyentes descritos antes.

En una realización preferida, los sustituyentes opcionales de R<sup>1</sup> tienen una longitud de 4 átomos o menos, preferiblemente de 3 átomos o menos, más preferiblemente de 2 átomos o menos.

El grupo R<sup>2</sup>

10 En una realización actualmente preferida de la invención R<sup>2</sup> es -B-Q-[R<sup>3</sup>]<sub>n</sub>. n puede ser 1, 2, 3 o 4. En otra realización actualmente preferida n es 1 o 2.

15 El anillo Q es un anillo de cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, sustituido con R<sup>3</sup>. En una realización actualmente preferida, Q es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado o de 7 miembros parcialmente insaturado, tal como un anillo de homomorfolina, o un anillo de homomorfolina con puente, en donde el puente está formado por un radical etíleno o propileno, o un anillo de cicloalquilo de 7 miembros tal como cicloheptano.

En una realización preferida alternativa, Q es un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado o de 5 o 6 miembros parcialmente insaturado, tal como tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclohexilo, o cualquiera de los anillos anteriores que comprende un puente formado por un radical etíleno o propileno, o un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros tal como ciclopentilo o ciclohexilo.

20 En una realización actualmente preferida R<sup>2</sup> es -B-Q-[R<sup>3</sup>]<sub>n</sub>, en donde R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno tal como fluoro o cloro, ciano, amino (-NH<sub>2</sub>), hidroxilo, oxo (=O), alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como metoximetilo, metoxietilo o etoxietilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> tal como hidroximetilo o hidroxietilo, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como cianometilo o cianoetilo, aminoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como 25 aminometilo o aminoetilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como metilaminoetilo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como dimetilaminoetilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> en donde R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> son, por ejemplo, hidrógeno, metilo o etilo, o considerados con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico tal como piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup> en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno por ejemplo y R<sup>5</sup> es, por ejemplo, metilo, etilo o n- o isopropilo, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> o -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup> en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno por ejemplo, y R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> son, por ejemplo,

30 hidrógeno, metilo, o etilo, o considerados junto al nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico tal como piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, -C(O)R<sup>5</sup> o -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en donde R<sub>5</sub> es, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como bencilo o feniletilo, y heteroaril-alquilo(C<sub>1-4</sub>) que tiene 5 o 6 átomos en el anillo en la parte de heteroarilo, y en donde cualquier resto fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

35 En otra realización actualmente preferida alternativa R<sup>2</sup> es -B-R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> se selecciona de amino (-NH<sub>2</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como metoximetilo, metoxietilo o etoxietilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> tal como hidroximetilo o hidroxietilo, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como cianometilo o cianoetilo, aminoalquilo C<sub>1-4</sub> tal como aminometilo o aminoetilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como metilaminoetilo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) tal como dimetilaminoetilo, -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y heteroaril-alquilo(C<sub>1-4</sub>), y en donde cualquier resto fenilo o heteroarilo está 40 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y heteroaril-alquilo(C<sub>1-4</sub>), y en donde cualquier resto fenilo o heteroarilo está 45 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, con la condición de que cuando R<sup>2</sup> es -B-R<sup>3</sup>, y B es un enlace y R<sup>3</sup> es -C(O)R<sup>5</sup>, entonces R<sup>5</sup> no es hidrógeno

50 En las realizaciones actualmente preferidas de la invención R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

55 En una realización actualmente preferida de la invención R<sup>2</sup> se selecciona de morfolina incluyendo morfolin-4-ilo, morfolin-4-il-metilo, oxolano incluyendo oxolan-3-ilo, oxolan-3-il-metilo, oxano incluyendo oxan-4-ilmetilo, oxan-4-ilo, tetrahidropiridinilo, piperidina incluyendo piperidin-4-ilo, piperidin-4-il-metilo, oxopiperidina, piperazina incluyendo piperazin-1-ilo, oxopiperazina, o piperazin-1-ilmetilo, cualquiera de los cuales está sustituido con R<sup>3</sup> en el anillo, o en el nitrógeno del anillo en la posición 1.

En una realización actualmente preferida alternativa, R<sup>2</sup> se selecciona de:

(i) piperidina incluyendo piperidin-1-ilo, pirrolidina incluyendo pirrolidin-1-ilo, y ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cualquiera de los cuales está sustituido con R<sup>3</sup> en el anillo.

(ii) un grupo amino mono o disustituido, seleccionándose los sustituyentes de alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) o alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), en donde en cualquiera de los anteriores una parte alquilo C<sub>1-4</sub> puede ser metilo, etilo o n- o isopropilo, y una parte alcoxi C<sub>1-4</sub> puede ser etoxi o metoxi.

(iii) un grupo alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>) o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino-alquilo(C<sub>1-4</sub>), en donde en cualquiera de los anteriores una parte alquilo C<sub>1-4</sub> puede ser metilo, etilo o n- o isopropilo, y una parte alcoxi C<sub>1-4</sub> puede ser etoxi o metoxi.

(iv) morfolin-4-ilo, morfolin-4-il-metilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-aminociclohexilo, 4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexilo, oxolan-3-ilo, oxolan-3-ilmetilo, oxan-4-ilmetilo, oxan-4-ilo, 3,6-dihidrooxan-4-ilo, dimetilamino, N-(2-metoxietil)-N-metil-amino, 1-hidroxietilaminometilo, piperidin-4-ilo, 1-hidroxipiperidin-4-ilo, 1-hidroxipiperidin-4-ilmetilo, 1-hidroximetilpiperidin-4-ilo, 1-hidroxietilpiperidin-4-ilo, 1-(3-cianopropil)piperidin-4-ilo, 1-(3-cianoethyl)piperidin-4-ilo, 1-(1H-pirazol-4-il)methyl-piperidin-4-ilo, 1-(1-methyl-1H-pirazol-4-il)methyl-piperidin-4-ilo, 1-(3-aminopropan-1-ona-1-il)piperidin-4-ilo, 1-(2-dimethylaminoetan-1-ona-1-il)piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxiethan-1-ona-1-il)piperidin-4-ilo, 1-(3-(terc-butoxicarbonilamino)propan-1-ona-1-il)piperidin-4-ilo, 1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etan-1-ona-1-il)piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-methylpiperazin-1-ilo, piperazin-1-il-metilo, 4-methylpiperazin-1-il-metilo, 4-metoxicarbonil-piperazin-1-il-metilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2,2-dimetyl-morfolin-4-ilo, 3,3-dimetyl-morfolin-4-ilo, piperazin-2-ona-4-ilo, piperazina-2-ona-5-ilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il-metilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, piperidina-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-aminocarboxipiperidin-1-ilo, 3-methylmorpholina-4-ilo, 2-sec-butylmorpholin-4-ilo, (2S,6R)-dimethylmorpholin-4-ilo, 3-metiloxycarbonilmorpholin-4-ilo, 1-methoxietilaminometilo, 2-aminometilmorpholin-4-ilo, 1-methoxietilamino, 1-(3-aminoethylpropan-1-ona)-piperazin-4-ilo, 3-aminocarboxymorpholin-4-ilo, 3-(morpholina-4-carboxy)-morpholin-4-ilo, 3-(1-aminoethyl-2-aminocarboxy)-morpholin-4-ilo, morpholin-3-ilo, morpholin-2-ilo, 1-butilpiperidin-4-ilo, 1-dimethylaminocarboxipiperidin-4-ilo, 1-etoxicarboxipiperidin-4-ilo, 1-(4-aminobutan-1-ona)piperidin-4-ilo, 1-(2-aminoetoxicarboxy)piperidina-4-ilo, 1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo, formilo.

En cualquiera de los compuestos de la invención, el grupo R<sup>2</sup> puede ser uno cualquiera de los grupos R<sup>2</sup> específicos de la correspondiente posición o cualquiera de los ejemplos descritos en la presente memoria.

Las realizaciones actualmente preferidas específicas de la invención incluyen:

4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridina;

4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo;

1-(4-Clorofenil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;

35 N-[4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]ciclohexil]-carbamato de *terc*-butilo;

4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]ciclohexan-1-amina;

4-[1-(4-Cloro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]ciclohexan-1-amina;

1-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}-2-(dimethylamino)etan-1-ona;

1-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-il]piperidin-1-il}-2-hidroxietan-1-ona;

40 2-Amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}etan-1-ona;

3-Amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}propan-1-ona;

2-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}etan-1-ol;

4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)-piperidina;

4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1-[(1-methyl-1H-pirazol-4-il)-methyl]piperidina;

45 3-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-il]piperidin-1-il}propanonitrilo;

4-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}butanonitrilo;

[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metanol;

1-{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]methyl}-4-metilpiperazina;

- 4-{{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;  
 1-{{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}piperazina;  
 2-(1-{{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)etan-1-ol;  
 (1-{{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)metanol;
- 5 4-{{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}morfolina;  
 1-{{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}piperidin-4-ol;  
 2-({{[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}amino)etan-1-ol;  
 1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;  
 1-(4-Metilfenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
- 10 5-Cloro-2-[3-(oxan-4-il)-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-1-il]piridina;  
 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]morfolina;  
 4-amino-1-{{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]}piperidin-1-il}butan-1-ona;  
 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 2-aminoetilo;  
 3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina,
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o N-óxido.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en terapia. Los compuestos como se han definido antes son útiles como inhibidores de la actividad de la SSAO. Como tales, son útiles en el tratamiento o prevención de afecciones y enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la actividad de la SSAO. Más específicamente, son útiles en el tratamiento o prevención de inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunitarios y autoinmunitarios, o inhibición del crecimiento tumoral.

En particular, se cree que los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento o prevención de la artritis (tal como la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, afecciones asociadas con la inflamación del intestino (tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome del intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades pulmonares inflamatorias (tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda), enfermedades fibróticas (incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca y la esclerosis sistémica (esclerodermia)), enfermedades inflamatorias de la piel (tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, afecciones inflamatorias y/o autoinmunitarias del hígado (tales como la hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante, y colangitis autoinmune), diabetes (tipo I o II) y/o complicaciones de la misma, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades isquémicas (tales como accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperfusión), y el infarto de miocardio y/o complicaciones del mismo.

Se cree que los compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento o prevención de la vasculitis, incluyendo, pero no limitado a arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, vasculitis leucocitoclástica cutánea y vasculitis primaria del sistema nervioso central.

También se cree que los compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o dermatitis atópica.

En vista de las pruebas citadas en la introducción anterior de que la VAP1 es regulada por aumento en varios cánceres, incluyendo el cáncer gástrico, melanoma, hepatoma y tumores de cabeza y cuello y que los ratones que llevan VAP-1 enzimáticamente inactiva desarrollan melanomas más lentamente, y en vista de la conexión entre la VAP1 y la angiogénesis, también se espera que los compuestos de la invención sean antiangiogénicos y por lo tanto sean útiles en el tratamiento de cánceres por inhibición del crecimiento tumoral.

La invención incluye por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) anteriores para usar en el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas antes. La invención también proporciona el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades mencionadas antes. La invención proporciona además métodos para el tratamiento o prevención de dichas afecciones y enfermedades, que comprenden administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que necesita

dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido antes.

Los métodos definidos en la presente memoria incluyen aquellos en los que se identifica que el sujeto necesita un tratamiento particular expuesto. La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser por el criterio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetivo (p. ej., opinión) u objetivo (p. ej., medible por al menos una prueba o método de diagnóstico).

En otros aspectos, los métodos de la presente memoria incluyen aquellos que comprenden además el seguimiento de la respuesta del sujeto a las administraciones del tratamiento. Dicho seguimiento puede incluir la toma de muestra periódica de tejido, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. del paciente, como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, se hace una selección previa o se identifica al sujeto que necesita dicho tratamiento mediante evaluación de un marcador o indicador relevante adecuado para dicho tratamiento.

En una realización, la invención proporciona un método para el seguimiento de la evolución del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar un nivel del marcador de diagnóstico (marcador) (p. ej., cualquier diana o tipo de célula definido en la presente memoria modulado por un compuesto de la presente memoria) o medición de diagnóstico (p. ej., cribado, ensayo) en un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o síntoma del mismo definido en la presente memoria, en el que se ha administrado al sujeto una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o sus síntomas. El nivel del marcador determinado en el método se puede comparar con niveles conocidos del marcador en controles normales sanos o en otros pacientes afectados, para establecer el estado de la enfermedad del sujeto. Preferiblemente, se determina un segundo nivel del marcador en el sujeto en un punto de medición posterior a la determinación del primer nivel, y se comparan los dos niveles para seguir el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. Preferiblemente, se determina un nivel del marcador pre-tratamiento en el sujeto antes de empezar el tratamiento según esta invención; este nivel pre-tratamiento del marcador después se puede comparar con el nivel del marcador en el sujeto después de iniciarse el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En algunos métodos, se determina al menos una vez un nivel del marcador o la actividad del marcador en un sujeto. La comparación de los niveles del marcador, p. ej., con otra medición del nivel del marcador obtenido previamente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente o un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia según la invención está teniendo el efecto deseado, y de esta forma permitir el ajuste de los niveles de dosificación según sea adecuado. La determinación de los niveles de marcador se puede llevar a cabo usando cualquier método de toma de muestra/ensayo de expresión conocido en la técnica o descrito en la presente memoria. Preferiblemente, primero se obtiene del sujeto una muestra de tejido o fluido. Los ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejilla, y muestras de pelo que contienen raíces. Los expertos en la técnica conocerán otras muestras adecuadas. La determinación de los niveles de proteína y/o niveles de ARNm (p. ej., niveles de marcador) en la muestra, se puede llevar a cabo usando cualquier técnica conocida en la materia, incluyendo, pero no limitado a inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radiomarcaje/ensayo, métodos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

#### Composiciones

Una realización actualmente preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para diferentes modos de administración. Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden administrar junto con un vehículo, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente por administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), sublingual, transdérmica, intratecal, transmucosa o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

Otras formulaciones se puede presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria, p. ej., comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las formulaciones farmacéuticas normalmente se preparan mezclando la sustancia activa, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los ejemplos de excipientes son agua, gelatina, goma arábigo, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato sódico de almidón, hidrogenoglosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, y similares. Dichas formulaciones también pueden contener otros agentes farmacológicamente activos, y aditivos convencionales tales como estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes de sabor, tampones y similares. Normalmente, la cantidad de los compuestos activos es entre 0,1-95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0,2-20% en peso en preparaciones para uso parenteral y más preferiblemente entre 1-50% en peso en preparaciones para administración oral.

Las formulaciones se pueden preparar además por métodos conocidos tales como granulación, compresión, microencapsulación, revestimiento por pulverización, etc. Las formulaciones se pueden preparar por métodos

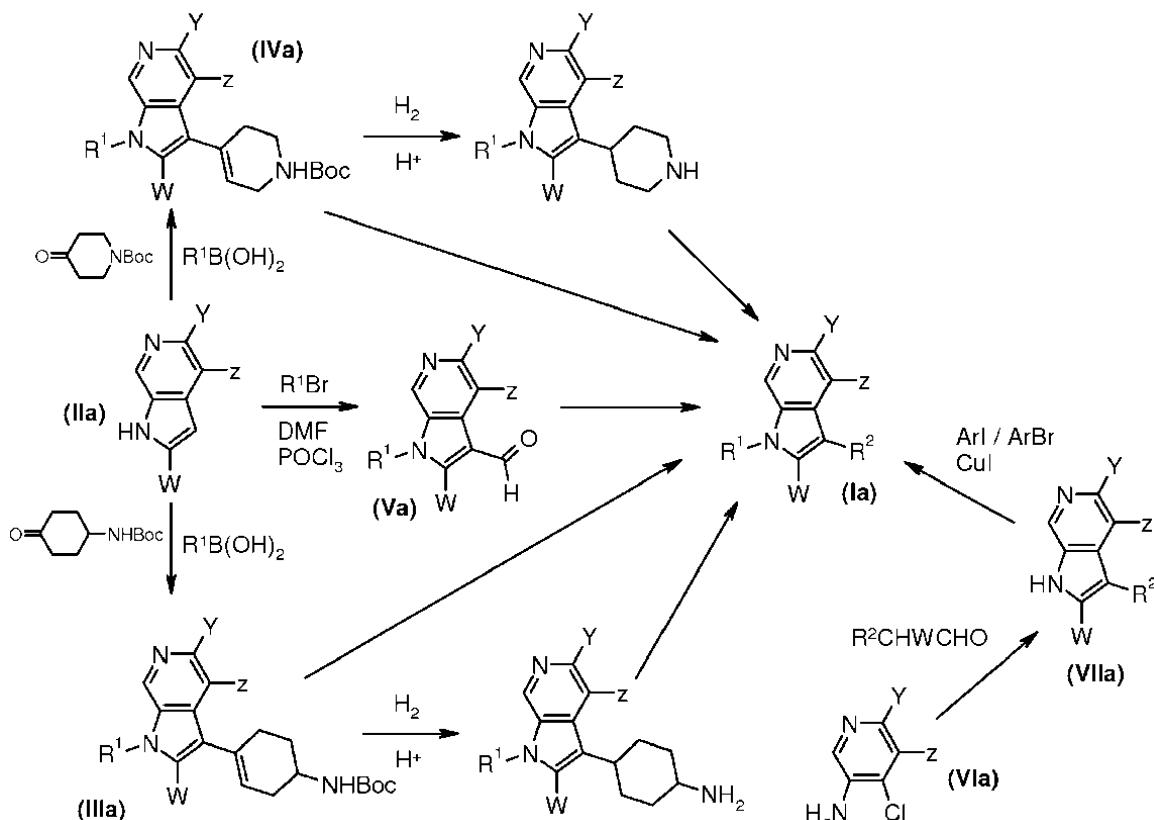
convencionales en la forma farmacéutica de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas se pueden preparar disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en agua u otros vehículos adecuados. Los comprimidos y gránulos se pueden recubrir de una forma convencional. Para mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces durante períodos de tiempo prolongados, los compuestos de la invención se pueden incorporar en formulaciones de liberación lenta.

El nivel de dosis y la frecuencia de administración del compuesto específico variarán dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la potencia del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad del paciente, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección que se va a tratar, y el paciente sometido a terapia. La dosificación diaria puede estar en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, administrado en una sola dosis o en múltiples dosis, p. ej., de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg cada uno. Normalmente dicha dosificación se da por vía oral, pero también se puede elegir la administración parenteral.

#### Preparación de compuestos de la invención

15 Los compuestos de fórmula (I) anteriores, se pueden preparar por o de forma análoga a métodos convencionales. La preparación de compuestos intermedios y compuestos según los ejemplos de la presente invención, se pueden ilustrar en particular mediante los siguientes esquemas. Las definiciones de variables en las estructuras y esquemas de la presente memoria están de acuerdo con los de las correspondientes posiciones en las fórmulas definidas en la presente memoria.

20 Esquema 1. Rutas sintéticas generales para la preparación de compuestos de fórmula (Ia)



en donde W, Y, Z,  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen en la fórmula (I).

25 Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden preparar fácilmente a partir de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinas (IIa) por reacción con una cetona para introducir un grupo funcional en  $R^2$  seguido de la introducción de  $R^1$  (por ejemplo, mediante una reacción de Suzuki) para dar los compuestos de fórmula (IIIa / IVa), o por introducción inicial de  $R^1$  seguido de introducción de un grupo funcional en  $R^2$  que se puede modificar para dar  $R^2$  alternativo, como en (Va). Los compuestos de las fórmulas (IIa), (IVa) y (Va) se pueden convertir fácilmente en compuestos de fórmula general (Ia) por métodos sintéticos convencionales. Alternativamente, las 4-cloro-3-aminopiridinas (VIa) se pueden ciclar con el aldehído adecuado para dar compuestos de fórmula general (VIIa) seguido de introducción de  $R^1$  (por ejemplo, por una reacción de arilación). Este último procedimiento es conocido para los expertos en la materia, por ejemplo, en Xu et al., *Synthesis*, 24, 3981-3987, 2008.

Opcionalmente, un compuesto de fórmula (I) también se puede transformar en otro compuesto de fórmula (I) en una o más etapas sintéticas.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Ar	arilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
calc.	calculado
cat	catalítico
conc	concentrado
d	día
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
EDC	hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
Int.	compuesto intermedio
LDA	diisopropilamida de litio
M	molar
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Me	metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
Ms	metanosulfonato
MS	Espectrometría de masas

NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro sódico
NMP	N-metilpirrolidona
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Ph	fenilo
PhMe	tolueno
t.a.	temperatura ambiente
SCX	Intercambio catiónico fuerte
MP	material de partida
tBuLi	terc-butil-litio
tBuOH	terc-butanol
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsOH	ácido p-toluenosulfónico
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

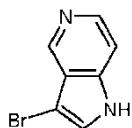
#### Ejemplos y compuestos intermedios

#### Métodos experimentales

Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente salvo que se especifique otra cosa. Las reacciones en microondas se llevaron a cabo con un reactor de microondas Personal Chemistry/Biotage usando viales de procedimiento equipados con tapones de aluminio y septum. Las hidrogenaciones se llevaron a cabo usando un H-Cube Thales. La cromatografía ultrarrápida preparativa se llevó a cabo en gel de sílice Merck 60 (nº de malla 230-400) o usando un sistema Flash Master Personal equipado con tubos Giga de sílice Strata SI-1. La cromatografía en columna de fase inversa se llevó a cabo en un sistema Gilson (bomba Gilson 321 y recolector de fracciones Gilson FC204) equipado con columnas Merck LiChroprep® RP-18 (40-63 um). La cromatografía de HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un sistema Gilson con un detector de UV, equipado con columnas Phenomenex Synergi Hydro RP 150 x 10 mm, o YMC ODS-A 100/150 x 20 mm, o en un sistema XTerra Prep MS C18, 5 µm, 19 x 50 mm. Se recogieron las fracciones más puras, se concentraron y se secaron a vacío. Los metanosulfonatos intermedios se prepararon a partir de los correspondientes alcoholes y cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en DCM. Los compuestos típicamente se secaron en un horno con vacío a 40°C antes de los análisis de pureza. Los análisis de compuestos se llevaron a cabo mediante HPLC/LCMS usando un cromatógrafo de líquidos Agilent Series 1100/1200 /detector selectivo de masas (MSD) (cuadrupolo único) (1946A/1946C/1956C/6110) equipado con una interfase de electropulverización, o usando un sistema de HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Waters ZQ conectado a un sistema de HPLC Agilent 1100 con una columna ACE 3 C8 (50 x 3,0 mm, 1 ml por min, gradiente de MeCN en agua (+TFA al 0,1%) al 10-97% a lo largo de 3 min, 215-395 nm, método A) o una columna Phenomenex Synergi, RP-Hydro (150 x 4,6 mm, 4 µm, 1,5 ml por min, 30°C, gradiente de MeCN (+TFA al 0,085%) en agua (+TFA al 0,1%) al 5-100% a lo largo de 7 min, 200-300 nm, método B). Las masas exactas (HRMS) se midieron usando un Agilent MSD-TOF conectado a un sistema de HPLC Agilent 1100 (durante los análisis se comprobó la calibración mediante dos masas y se corrigió automáticamente cuando era necesario; los espectros se adquirieron en modo de electropulverización positiva; el intervalo de masas adquirido era m/z 100-1100; se usó la detección de perfil de los picos de masas), o usando un Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL equipado con una fuente de iones por electropulverización Advio TriVersa NanoMate (durante los análisis se comprobó la calibración mediante tres masas; los espectros se adquirieron en modo de electropulverización positiva; el intervalo de masas adquirido era m/z 100-2000; las muestras se disolvieron en DMSO para dar soluciones 10 mM que después se diluyeron más con MeOH o NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en MeOH hasta soluciones ~0,1 M antes del análisis). Los compuestos preparados se nombraron usando el nombre ACD 6.0, 7.0 o 10.0.

#### Compuesto intermedio 1

3-Bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

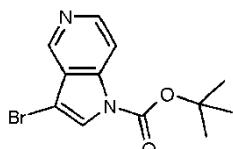


Se mezclaron 5-azaindol (118 mg, 1,00 mmol) y bromuro de cobre(II) (669 mg, 3,00 mmol) con MeCN (10 ml) y se agitaron durante 1,5 h. Se añadió a la mezcla amoniaco 2 M en MeOH (12 ml) y la suspensión resultante se añadió a agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y se evaporaron para dar el compuesto del título (190 mg, 32%). MS (ESI+) m/z = 197, 199 ( $M+H^+$ ).

5

Compuesto intermedio 2

3-Bromo-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

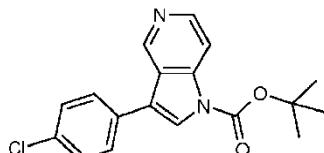


A una mezcla del compuesto intermedio 1 (1,80 g, 9,14 mmol) en DCM (60 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,18 g, 10,0 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 1,00 mmol). Después de 80 min la solución se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (25, 10 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (2,47 g, 90%). MS (ESI+) m/z = 299 ( $M+H^+$ ).

10

Compuesto intermedio 3

15 3-(4-Clorofenil)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

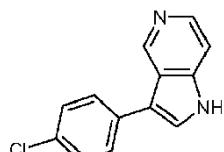


El compuesto intermedio 2 (33,0 mg, 0,10 mmol) se mezcló con dimetoxietano acuoso al 80% (1 ml), ácido 4-clorofenilborónico (23,0 mg, 0,15 mmol) y  $K_2CO_3$  (35,0 mg, 0,25 mmol). Se añadió tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (6,00 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se agitó 80°C durante 80 min. Después de enfriar, se añadieron agua (0,8 ml) y EtOAc (8 ml). La mezcla se centrifugó y se separó la capa orgánica. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc/tolueno 1:3) dio el compuesto del título (21 mg, 64%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$  328,0979, encontrado 328,0980.

20

Compuesto intermedio 4

3-(4-Clorofenil)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridina



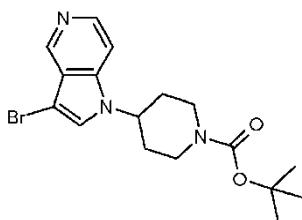
25

El compuesto intermedio 3 (2,20 g, 6,68 mmol) se mezcló con DCM (20 ml) y TFA (10 ml, 130 mmol). Después de 3 h la mezcla se evaporó y después se coevaporó con MeOH (3 x). El residuo se disolvió en EtOAc (80 ml) y se lavó con  $Na_2CO_3$  ac. al 10% (3 x 20 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar el compuesto del título (1,48 g, 97%). MS (ESI+) m/z = 229, 231.

30

Compuesto intermedio 5

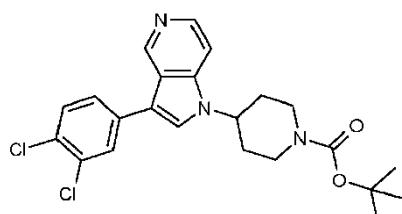
4-(3-Bromo-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto intermedio 1 (394 mg, 1,99 mmol), 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (614 mg, 2,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 4,00 mmol) en DMF (10 ml) se calentaron a 80°C durante la noche. Se evaporó la mayor parte del disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CHCl<sub>3</sub> al 3%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (260 mg, 34%). MS (ESI+) m/z = 380, 382 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Compuesto intermedio 6

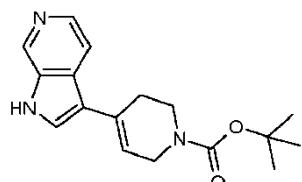
4-[3-(3,4-Diclorofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 Una mezcla del compuesto intermedio 5 (38,0 mg, 0,10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34,0 mg, 0,25 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,00 mg, 0,005 mmol) y ácido 3,4-diclorofenil-borónico (23,0 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 80°C durante 3 h. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 27%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 445,1324, encontrado 445,1336.

15 Compuesto intermedio 7

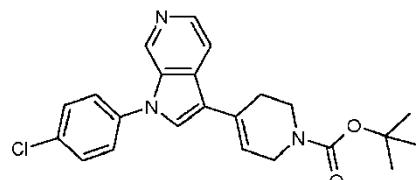
4-{1*H*-Pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 Una suspensión de 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina (0,95 g, 8,05 mmol), 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 8,54 mmol) y KOH (0,95 g, 17,0 mmol) en MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se añadió a hielo-agua (50 ml) y después se añadió MeOH (50 ml). La mezcla resultante se concentró hasta aproximadamente 50 ml y después se extrajo 3 veces con DCM/MeOH (9:1, 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 9:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (2,21 g, 92%). MS (ESI+) m/z = 300 (M+H)<sup>+</sup>.

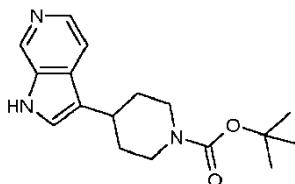
Compuesto intermedio 8

25 4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo



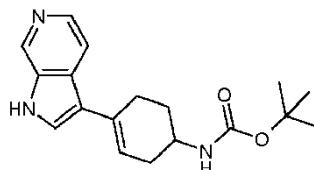
30 Una suspensión del compuesto intermedio 7 (30,0 mg, 0,10 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (16,0 mg, 0,10 mmol), acetato de cobre(II) (18,0 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (20,0 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 72 h. La mezcla se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (5,20 mg, 13%). MS (ESI+) m/z = 410, 412 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto intermedio 9

*N*-(4-{1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il}ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

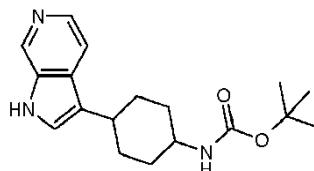
- 5 Una suspensión del compuesto intermedio 7 (598 mg, 2,00 mmol) y Pd/C al 10% (cat) en EtOH (3 ml) y ciclohexeno (1,5 ml) se calentó a 150°C durante 25 min en un reactor de microondas. La mezcla se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (540 mg, 89%). MS (ESI+) m/z = 302 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto intermedio 10

*N*-(4-{1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il}ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

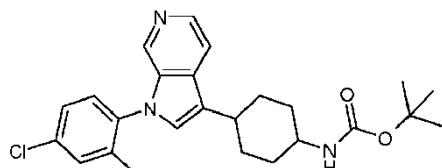
- 10 Una suspensión de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (0,95 g, 8,05 mmol), (4-oxociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,82 g, 8,54 mmol) y KOH (0,95 g, 17,0 mmol) en MeOH (10 ml) se calentó a refluro durante la noche. La solución se añadió a hielo-agua (50 ml) y después se añadió MeOH (50 ml). La solución resultante se concentró hasta aproximadamente 50 ml y se extrajo 3 veces con DCM/MeOH (9:1, 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 9:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,96 g, 78%). MS (ESI+) m/z = 314 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto intermedio 11

*N*-(4-{1*H*-Pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il}ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

- 20 Una suspensión del compuesto intermedio 10 (235 mg, 0,75 mmol) y Pd/C al 10% (cat) en EtOH (2,5 ml) y ciclohexeno (1 ml) se calentó a 140°C durante 20 min en un reactor de microondas. La mezcla se filtró y se concentró para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título (229 mg, 97%). MS (ESI+) m/z = 316 (M+H)<sup>+</sup>.

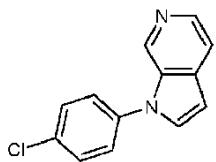
## Compuesto intermedio 12

*N*-(4-[1-(4-Cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

- 25 Una suspensión del compuesto intermedio 11 (32,0 mg, 0,10 mmol), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (17,0 mg, 0,10 mmol), acetato de cobre(II) (18,0 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (20,0 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 72 h. La mezcla se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título (1,30 mg, 2,9%). MS (ESI+) m/z = 440, 442 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Compuesto intermedio 13

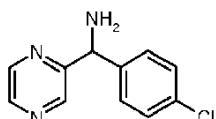
1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina



Una suspensión de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (1,18 g, 10,0 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (2,87 g, 15,0 mmol), yoduro de cobre(I) (95,0 mg, 0,50 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4,46 g, 21,0 mmol) y *trans*-diaminociclohexano (250 µl, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a refluo durante 5 días. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por 5 chromatografía ultrarrápida (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (2,08 g, 90%). MS (ESI+) m/z = 229, 231 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Compuesto intermedio 14

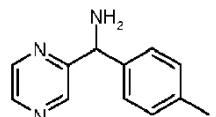
##### (4-Clorofenil)(pirazin-2-il)metanamina



- 10 Se disolvió pirazina-2-carbonitrilo (10,5 g, 100 mmol) en PhMe (100 ml) a 0°C y se añadió en porciones bromuro de 4-clorofenilmagnesio (100 ml, 1,0 M en Et<sub>2</sub>O, 100 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y se añadieron NaBH<sub>4</sub> (7,58 g, 201 mmol) y tBuOH (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h y se inactivó con solución acuosa de NaOH 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por chromatografía ultrarrápida (DCM:EtOH:NH<sub>3</sub> de 200:8:1 a 50:8:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (7,46 g, 34%). MS (ESI+) m/z = 220,0 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15

#### Compuesto intermedio 15

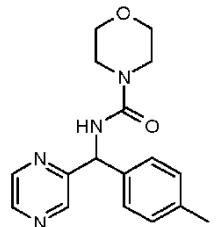
##### (4-Metilfenil)(pirazin-2-il)metanamina



- 20 El compuesto del título se preparó en forma de un aceite marrón bruto (890 mg, 9%), de forma similar al compuesto intermedio 14, usando bromuro de p-toluilmagnesio en lugar de bromuro de 4-clorofenilmagnesio.

#### Compuesto intermedio 16

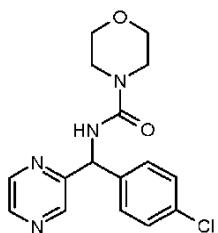
##### N-[(4-Metilfenil)(pirazin-2-il)metil]morfolina-4-carboxamida



- 25 Se disolvieron el compuesto intermedio 15 (890 mg, 4,47 mmol) y DIPEA (0,93 ml, 5,36 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,56 ml, 4,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 1 M y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por chromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM al 1-2%) para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (690, 49% mg). MS (ESI+) m/z = 313,5 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Compuesto intermedio 17

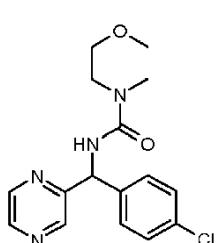
##### N-[(4-Clorofenil)(pirazin-2-il)metil]morfolina-4-carboxamida



Se disolvieron el compuesto intermedio 14 (1,83 g, 8,33 mmol) y DIPEA (1,59 ml, 9,16 mmol) en DCM (40 ml). Se añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (1,05 ml, 9,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 1 M y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido marrón (2,55 g, 92%). MS (ESI+) m/z = 333,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Compuesto intermedio 18

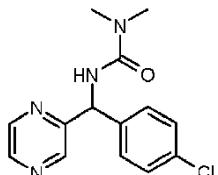
1-[(4-Chlorofenil)(pirazin-2-il)metil]-3-(2-metoxietil)-3-metilurea



10 Se disolvió *N*-(2-metoxi etil)metilamina (203 mg, 2,28 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C y se añadió DIPEA (417 µl, 2,39 mmol). Se añadió trifosgeno (223 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadieron una solución del compuesto intermedio 14 (500 mg, 2,28 mmol) y DIPEA (417 µl, 2,39 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución acuosa saturada NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (MeOH en agua al 20-100%) para dar el compuesto del título bruto que se usó sin más purificación en la síntesis del ejemplo 37.

15 Compuesto intermedio 19

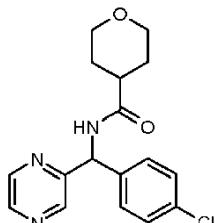
1-[(4-Chlorofenil)(pirazin-2-il)metil]-3,3-dimetilurea



20 Se disolvieron el compuesto intermedio 14 (440 mg, 2,00 mmol) y DIPEA (0,42 ml, 2,40 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo (0,20 ml, 2,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d. Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo adicional (0,10 ml, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 1 M y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite rojo (510 mg, 88%). MS (ESI+) m/z = 291,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 20

25 N-[(4-Chlorofenil)(pirazin-2-il)metil]oxano-4-carboxamida

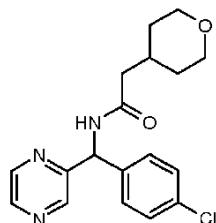


Se disolvieron el compuesto intermedio 14 (490 mg, 2,23 mmol), ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (319 mg, 2,45 mmol) y DIPEA (0,43 ml, 2,23 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió HBTU (930 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción

se agitó durante 3 d y se concentró a vacío. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl ac. 1 M y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma marrón claro (514 mg, 69%). MS (ESI+) m/z = 332,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 21

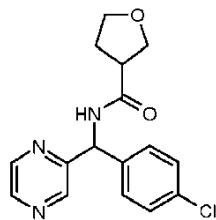
- 5 N-[(4-Clorofenil)(pirazin-2-il)metil]-2-(oxan-4-il)acetamida



El compuesto del título se preparó en forma de un aceite marrón bruto (419 mg, 53%), de forma similar al compuesto intermedio 20, usando ácido tetrahidropiran-4-il-acético en lugar de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico. MS (ESI+) m/z = 346,1 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Compuesto intermedio 22

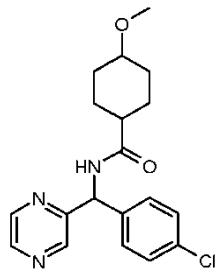
N-[(4-Clorofenil)(pirazin-2-il)metil]oxolano-3-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó en forma de un aceite marrón bruto (465 mg, 61%), de forma similar al compuesto intermedio 20, usando ácido tetrahdro-3-furoico en lugar de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico. MS (ESI+) m/z = 318,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 23

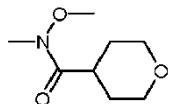
N-[(4-Clorofenil)(pirazin-2-il)metil]-4-metoxiciclohexano-1-carboxamida



- 20 El compuesto del título (523 mg) se preparó de forma similar al compuesto intermedio 20, usando ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico en lugar de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico, en forma de un aceite marrón bruto que se usó sin más purificación.

Compuesto intermedio 24

N-Metoxi-N-metiloxano-4-carboxamida

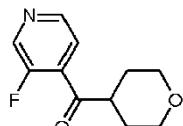


- 25 Se disolvieron el hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,23 g, 12,7 mmol) y N-metilmorfolina (3,80 ml, 34,5 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxano-4-carbonilo (1,71 g, 11,5 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se diluyó hasta 200 ml con DCM, se lavó con HCl

ac. 1 M (2 x 100 ml),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. 1 M (100 ml) y agua (100 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite amarillo (1,87 g, 94%). LCMS (ES $^+$ ): 174,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Compuesto intermedio 25

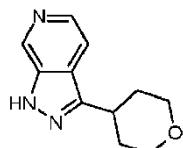
3-Fluoro-4-[(oxan-4-il)carbonil]piridina



- 5 Se disolvió diisopropilamina (1,50 ml, 10,8 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota nBuLi (4,32 ml, 2,5 M en hexanos, 10,8 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min, a 0°C durante 30 min y después se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió gota a gota 3-fluoro-piridina (0,93 ml, 10,8 mmol) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una solución del compuesto intermedio 24 (1,87 g, 10,8 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 ml) y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite naranja (1,45 g, 64%). LCMS (ES $^+$ ): 210,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- 10
- 10 Se disolvió diisopropilamina (1,50 ml, 10,8 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota nBuLi (4,32 ml, 2,5 M en hexanos, 10,8 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min, a 0°C durante 30 min y después se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió gota a gota 3-fluoro-piridina (0,93 ml, 10,8 mmol) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una solución del compuesto intermedio 24 (1,87 g, 10,8 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 ml) y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite naranja (1,45 g, 64%). LCMS (ES $^+$ ): 210,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Compuesto intermedio 26

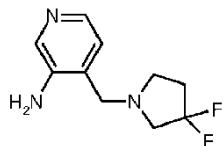
15 3-(Oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina



- 20 Se disolvieron el compuesto intermedio 25 (255 mg, 1,22 mmol) e hidrazina monohidrato (134 mg, 2,68 mmol) en NMP (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 160°C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía SCX para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (245 mg, 99%). LCMS (ES $^+$ ): 204,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Compuesto intermedio 27

4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metyl]piridin-3-amino

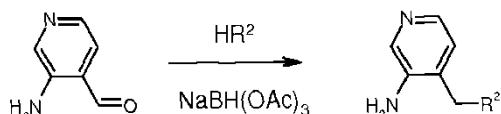


- 25 Se disolvió 3-amino-piridina-4-carbaldehído (250 mg, 2,05 mmol) en DCM (4 ml) y MeOH (4 ml), y se añadieron hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidina (353 mg, 2,46 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (521 mg, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se inactivó con agua (5 ml) y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (246 mg, 56%). LCMS (ES $^+$ ): 214,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30 Compuestos intermedios 28-50

Los compuestos intermedios 28-50 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 27, haciendo reaccionar el 3-amino-piridina-4-carbaldehído con la amina adecuada; véase la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Preparación de compuestos intermedios de piridin-3-amino



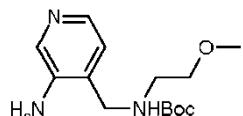
Int	Estructura	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
28		58%	194,1 (M+H) <sup>+</sup>	1-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-ol
29		67%	208,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(3-Metoxi pirrolidin-1-il)metil]piridin-3-amina
30		48%	192,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-(Piperidin-1-ilmetil)piridin-3-amina
31		63%	228,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-3-amina
32		46%	208,0 (M+H) <sup>+</sup>	1-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]piperidin-4-ol
33		42%	250,1 (M+H) <sup>+</sup>	Acetato de 1-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]piperidin-4-ilo
34		48%	235,1 (M+H) <sup>+</sup>	1-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]piperidina-4-carboxamida
35		63%	194,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-(Morfolin-4-ilmetil)piridin-3-amina
36		45%	208,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(2-Metilmorfolin-4-il)metil]piridin-3-amina
37		83%	208,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(3-Metilmorfolin-4-il)metil]piridin-3-amina
38		100%	250,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-{[2-(2-Metilpropil)morfolin-4-il]metil}piridin-3-amina

Int	Estructura	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
39		72%	222,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]piridin-3-amina
40		70%	220,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-{8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il}piridin-3-amina
41		99%	222,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(2,2-Dimetilmorfolin-4-il)metil]piridin-3-amina
42		100%	222,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)metil]piridin-3-amina
43		79%	252,1 (M+Na) <sup>+</sup>	4-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]morfolina-3-carboxilato de metilo
44		92%	208,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-(1,4-Oxazepan-4-il)piridin-3-amina
45		75%	207,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]piperazin-2-ona
46		84%	196,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(2-Metoxietil)(metil)amino]piridin-3-amina
47		70%	293,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
48		55%	307,2 (M+H) <sup>+</sup>	N-{1-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo
49		100%	323,1 (M+H) <sup>+</sup>	N-({4-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]morfolin-2-il}metil)carbamato de terc-butilo

Int	Estructura	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
50		79%	182,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-[(2-Metoxietil)amino]piridin-3-amina

## Compuesto intermedio 51

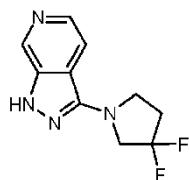
N-[(3-Aminopiridin-4-il)metil]-N-(2-metoxy etil)carbamato de terc-butilo



- 5 El compuesto intermedio 50 (293 mg, 1,62 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (388 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (366 mg, 81%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 282,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto intermedio 52

- 10 3,3-Difluoro-1-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}pirrolidina

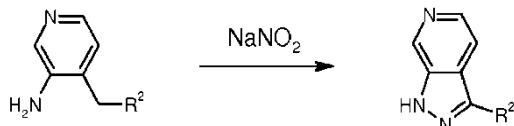


- 15 El compuesto intermedio 27 (246 mg, 1,15 mmol) se disolvió en AcOH (14 ml), y se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (79,6 mg, 1,15 mmol) en agua (121 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (182 mg, 70%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 225,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuestos intermedios 53-75

Los compuesto intermedios 53-75 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 52, haciendo reaccionar los compuesto intermedios 29-49 y 51 con NaNO<sub>2</sub>; véase la tabla 2 a continuación.

- 20 Tabla 2: Preparación de compuesto intermedios de 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo



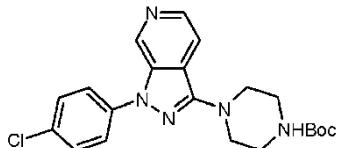
Int	Estructura	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
53		28	98%	205,0 (M+H) <sup>+</sup>	1-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}pirrolidin-3-ol

Int	Estructura	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
54		29	89%	219,0 (M+H) <sup>+</sup>	3-Metoxi-1-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}pirrolidina
55		30	72%	203,1 (M+H) <sup>+</sup>	1-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperidina
56		31	70%	239,0 (M+H) <sup>+</sup>	4,4-Difluoro-1-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperidina
57		32	60%	219,1 (M+H) <sup>+</sup>	1-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperidin-4-ol
58		33	69%	261,1 (M+H) <sup>+</sup>	Acetato de 1-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperidin-4-ilo
59		34	52%	246,0 (M+H) <sup>+</sup>	1-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperidina-4-carboxamida
60		35	53%	205,1 (M+H) <sup>+</sup>	4-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morfolina
61		36	75%	219,1 (M+H) <sup>+</sup>	2-Metil-4-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morfolina
62		37	66%	219,1 (M+H) <sup>+</sup>	3-Metil-4-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morfolina

Int	Estructura	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
63		38	100%	261,1 (M+H) <sup>+</sup>	2-(2-Metilpropil)-4-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il} morfolina
64		39	52%	233,1 (M+H) <sup>+</sup>	(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morpholina
65		40	72%	231,1 (M+H) <sup>+</sup>	3-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}-8-oxa-3-azabici clo[3.2.1]octano
66		41	91%	233,1 (M+H) <sup>+</sup>	2,2-Dimetil-4-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morpholina
67		42	73%	233,1 (M+H) <sup>+</sup>	3,3-Dimetil-4-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morpholina
68		43	74%	263,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morpholina-3-carboxilato de metilo
69		44	88%	219,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}-1,4-oxazepano
70		45	60%	218,0 (M+H) <sup>+</sup>	4-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperazin-2-ona
71		46	100%	207,0 (M+H) <sup>+</sup>	N-(2-Metoxietil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina

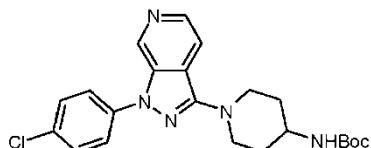
Int	Estructura	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
72		47	45%	304,2 (M+H) <sup>+</sup>	4-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
73		48	66%	318,1 (M+H) <sup>+</sup>	N-(1-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}piperidin-4-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo
74		49	71%	334,0 (M+H) <sup>+</sup>	N-[(4-{1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-3-il}morfolin-2-il)methyl] carbamato de <i>terc</i> -butilo
75		51	87%	293,0 (M+H) <sup>+</sup>	N-(2-Metoxietil)-N-{1H-pirazolo[3,4-e]piridin-3-il}carbamato de <i>terc</i> -butilo

## Compuesto intermedio 76

4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 El compuesto intermedio 72 (400 mg, 1,32 mmol) se disolvió en DMF (3,6 ml) y se añadieron 1-cloro-4-yodobenceno (377 mg, 1,58 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (28,4  $\mu$ l, 0,26 mmol),  $K_3PO_4$  (588 mg, 2,77 mmol) y Cul (25,1 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se puso en atmósfera de  $N_2$  y se calentó en un microondas a 140°C durante 20 min. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarillo claro (138 mg, 25%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 414,0 (M+H)<sup>+</sup>.

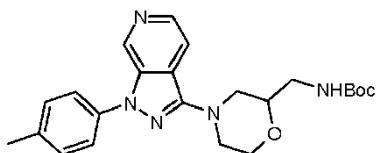
## 10 Compuesto intermedio 77

N-[1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo

- 15 El compuesto intermedio 77 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 76 usando el compuesto intermedio 73 en lugar del compuesto intermedio 72, para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido amarillo claro (5,0%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 428,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto intermedio 78

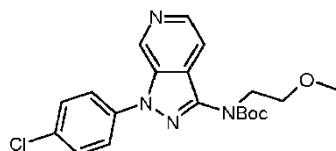
N-({4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolin-2-il}methyl)carbamato de *terc*-butilo



El compuesto intermedio 78 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 76, usando el compuesto intermedio 74 en lugar del compuesto intermedio 72 y 1-metil-4-yodo-benceno en lugar de 1-cloro-4-yodobenceno, para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (35%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 424,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Compuesto intermedio 79

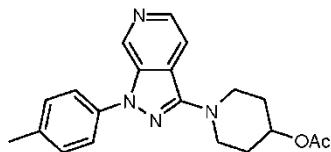
N-(2-Metoxi etil)-N-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



10 El compuesto intermedio 79 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 76, usando el compuesto intermedio 75 en lugar del compuesto intermedio 72, para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (6,9%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 383,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 80

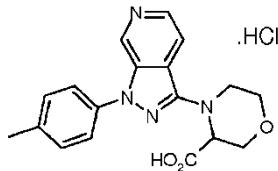
Acetato de 1-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidin-4-ilo



15 El compuesto intermedio 80 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 76, usando el compuesto intermedio 58 en lugar del compuesto intermedio 72 y 1-metil-4-yodo-benceno en lugar de 1-cloro-4-yodobenceno, para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (30%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 351,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 81

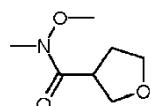
Hidrocloruro del ácido 4-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolina-3-carboxílico



20 El ejemplo 66 (1,00 g, 2,84 mmol) se disolvió en THFagua (16 ml, 1:1), se añadió hidróxido de litio monohidrato (262 mg, 6,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El THF se separó a vacío y la solución acuosa resultante se acidificó a pH 1 con HCl ac. 1 M (~5 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (28,3 mg, 2,7%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 338,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método B): Rf 4,40 min, 97% de pureza.

25 Compuesto intermedio 82

N-Metoxi-N-metiloxolano-3-carboxamida



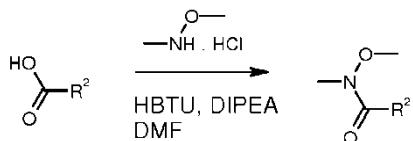
30 Se disolvió ácido tetrahidro-3-furoico (412 µl, 4,31 mmol) en DMF (18 ml) y se añadió HBTU (1,96 g, 5,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadieron hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (504 mg, 5,17 mmol) y DIPEA (2,25 ml, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH4Cl (20 ml) y solución acuosa

saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (1,11 g). LCMS (ES $^+$ ): 160,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Compuestos intermedios 83-85

- 5 Los compuestos intermedios 83-85 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 82, haciendo reaccionar el hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina con el ácido carboxílico adecuado; véase la tabla 3 a continuación.

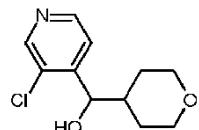
Tabla 3: Preparación de compuestos intermedios de amida de Weinreb



Int	Estructura	Rendimiento bruto	LCMS (ES $^+$ )	Nombre del compuesto intermedio
83		100%	297,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$	3-[Metoxi(metil)carbamoyl]morpholina-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
84		85%	297,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$	(2R)-2-[Metoxi(metil)carbamoyl]morpholina-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
85		48%	187,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$	N-Metoxi-N-metil-6-oxopiperidina-3-carboxamida

10 Compuesto intermedio 86

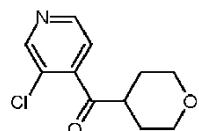
(3-Cloropiridin-4-il)(oxan-4-il)metanol



- 15 Se agitó magnesio (86,5 mg, 3,60 mmol) enérgicamente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se añadieron THF (2 ml) y dibromoetano (2 gotas) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C. Se añadió gota a gota una solución de 4-bromotetrahidropirano (495 mg, 3,00 mmol) en THF (4 ml) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de 3-cloro-4-piridaldehído (170 mg, 1,20 mmol) en THF (4 ml) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarillo pálido (69,0 mg, 25%). LCMS (ES $^+$ ): 228,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- 20

Compuesto intermedio 87

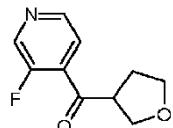
25 3-Cloro-4-[(oxan-4-il)carbonil]piridina



Se suspendieron el compuesto intermedio 86 (99,0 mg, 0,43 mmol) e IBX (183 mg, 0,65 mmol) en DCE (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con DCM (50 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (109 mg). LCMS (ES<sup>+</sup>): 226,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Compuesto intermedio 88

3-Fluoro-4-[(oxolan-3-il)carbonil]piridina

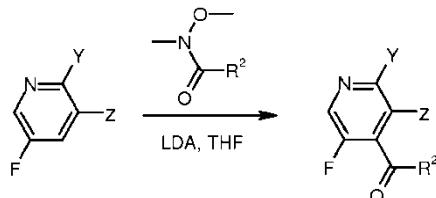


Se disolvió diisopropilamina (605 µl, 4,30 mmol) en THF (8 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió nBuLi (1,72 ml, 2,5 M en hexanos, 4,30 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió gota a gota 3-fluoro-piridina (370 µl, 4,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de N-metoxi-N-metiloxolano-3-carboxamida (685 mg, 4,30 mmol) en THF (4,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>OAc (5 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (61,0 mg, 10%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 196,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuestos intermedios 89-93

Los compuesto intermedios 89-93 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 88, haciendo reaccionar 3-fluoro-piridinas con la amida de Weinreb adecuada; véase la tabla 4 a continuación.

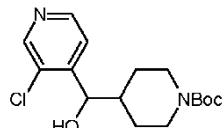
20 Tabla 4: Preparación de compuesto intermedios de 3-fluoro-4-[(piridin-4-il)carbonilo]



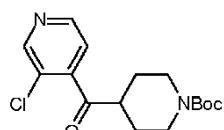
Int	Estructura	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
89		83	54%	311,0 (M+H) <sup>+</sup>	3-[(3-Fluoropiridin-4-il)carbonil]morfolina-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
90		84	50%	311,0 (M+H) <sup>+</sup>	(2R)-2-[(3-Fluoropiridin-4-il)carbonil]morfolina-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
91		85	5,4%	223,0 (M+H) <sup>+</sup>	5-[(3-Fluoropiridin-4-il)carbonil]piperidin-2-ona
92		24	32%	228,1 (M+H) <sup>+</sup>	3,5-Difluoro-4-[(oxan-4-il)carbonil]piridina

Int	Estructura	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES <sup>+</sup> )	Nombre del compuesto intermedio
93		24	67%	228,1 (M+H) <sup>+</sup>	2,5-Difluoro-4-[(oxan-4-il)carbonil]piridina

## Compuesto intermedio 94

4-[(3-Cloropiridin-4-il)(hidroxi)metyl]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Se disolvió diisopropilamina (1,82 ml, 12,9 mmol) en THF (40 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota nBuLi (4,93 ml, 2,5 M en hexanos, 12,3 mmol) y la solución se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 45 min y se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió una solución de 3-cloropiridina (1,40 g, 12,3 mmol) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 4 h. Se añadió una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,89 g, 13,6 mmol) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con DCM (100 ml y 2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título (2,94 g, 73%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES<sup>+</sup>): 271,0 (M+H-tBu)<sup>+</sup>.
- 10 Compuesto intermedio 95

15 4-[(3-Cloropiridin-4-il)carbonil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto intermedio 95 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 87, usando el compuesto intermedio 94 en lugar del compuesto intermedio 86, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo (84%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 269,0 (M+H-tBu)<sup>+</sup>.

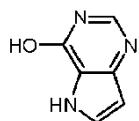
20 Compuesto intermedio 96

1-(4-Clorofenil)-5-fluoro-3-(oxan-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina

- 25 Se disolvieron el compuesto intermedio 93 (3,09 g, 13,6 mmol), hidrocloruro de 4-clorofenilhidrazina (2,68 g, 15,0 mmol) y DIPEA (4,73 ml, 27,2 mmol) en DMA (20 ml) y se calentaron usando un microondas a 175°C durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH (2 x 10 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (974 mg, 22%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 332,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Compuesto intermedio 97

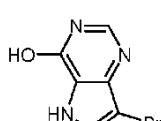
3*H*,4*H*,5*H*-Pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



Se disolvió hidrocloruro del 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,00 g, 15,7 mmol) en EtOH (40 ml). Se añadió la sal de ácido acético de formamidina (2,44 g, 23,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a refluo a 83°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (1,70 g, 80%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 135,9 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Compuesto intermedio 98

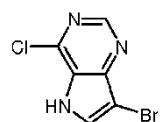
7-Bromo-3H,4H,5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona



10 Se disolvieron el compuesto intermedio 97 (1,70 g, 12,6 mmol) y NBS (2,69 g, 15,1 mmol) en DMF (100 ml) y se agitaron durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se secó, se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (2,60 g, 97%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 213,9, 215,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 99

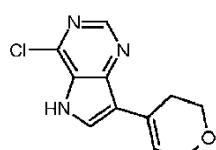
7-Bromo-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina



15 El compuesto intermedio 98 (1,30 g, 6,07 mmol) se suspendió en POCl<sub>3</sub> (60 ml) y se calentó a 115°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se vertió con cuidado sobre hielo (300 ml). La mezcla de reacción se hizo básica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (490 mg, 35%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 231,9, 233,9, 235,9 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Compuesto intermedio 100

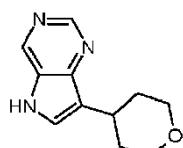
4-Cloro-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina



25 El compuesto intermedio 99 (500 mg, 2,15 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota tBuLi (3,39 ml, 1,9 M en pentano, 6,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 min. Se añadió una solución de oxan-4-ona (1,08 g, 10,8 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y después se calentó a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido amarillo (507 mg, 100%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 236,0 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Compuesto intermedio 101

7-(Oxan-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

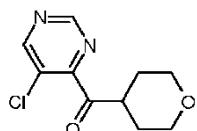


El compuesto intermedio 100 (513 mg, 2,18 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadieron ciclohexeno (1 ml) y Pd sobre C al 5% en moles (cat). La mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 30 min, se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (52,0 mg, 12%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 204,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5

## Compuesto intermedio 102

(5-Cloropirimidin-4-il)(oxan-4-il)metanona

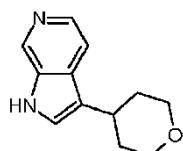


El compuesto intermedio 102 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 25, usando 5-cloropirimidina en lugar de 3-fluoro-piridina, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo (61 %). LCMS (ES<sup>+</sup>): 227,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Compuesto intermedio 103

3-(Oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

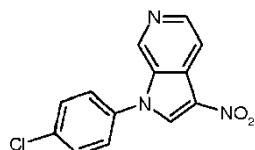


Se disolvió 4-cloro-3-aminopiridina (200 mg, 1,56 mmol) en DMA (4 ml) y se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (71,2 mg, 0,08 mmol), X-Phos (74,2 mg, 0,16 mmol), acetato potásico (458 mg, 4,67 mmol) y (tetrahidropiran-4-il)-acetaldehído (598 mg, 4,67 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche, se enfrió a t.a. y se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). La fracción acuosa se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido naranja/marrón (314 mg, 99,8%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 203,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

## Compuesto intermedio 104

1-(4-Clorofenil)-3-nitro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

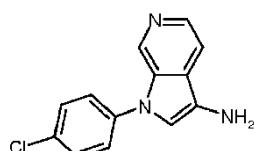


El compuesto intermedio 13 (1,54 g, 6,74 mmol) se añadió en porciones a ácido sulfúrico (5,85 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 55°C y se añadió con cuidado ácido nítrico (0,42 ml, solución acuosa al 69%, 6,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua (100 ml) y se neutralizó con cuidado con NaOH ac. 6 M. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido marrón (1,01 g, 55%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 274,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25

## Compuesto intermedio 105

30 1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-amina

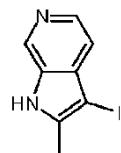


El compuesto intermedio 104 (900 mg, 3,29 mmol) se disolvió en EtOAc/EtOH (130 ml, 1:1) y se hidrogenó a 70°C sobre Ru/C al 10% usando un H-cube Thales (0,5 ml/min, 70 bar). Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título en forma de una goma marrón (156 mg, 20%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 244,0 (M+H)<sup>+</sup>.

35

## Compuesto intermedio 106

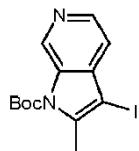
## 3-Yodo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



5 Se disolvió 2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,76 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5 ml), se añadió N-yodosuccinimida (179 mg, 0,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato sódico ac. 1 M (5 ml) y el CHCl<sub>3</sub> se separó a vacío. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y EtOAc (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (179 mg, 92%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 258,9 (M+H)<sup>+</sup>.

10

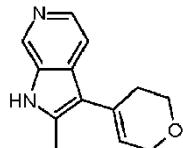
## Compuesto intermedio 107

3-Yodo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 El compuesto intermedio 106 (317 mg, 1,23 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se añadieron 4-dimetilaminopiridina (15,0 mg, 0,12 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (295 mg, 1,35 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (369 mg, 84%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 358,9 (M+H)<sup>+</sup>.

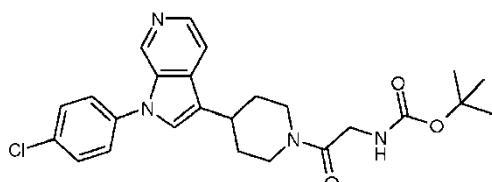
## Compuesto intermedio 108

## 3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



20 25 Se disolvieron el compuesto intermedio 107 (369 mg, 1,03 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (260 mg, 1,24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (95,2 mg, 0,08 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (328 mg, 3,09 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 160°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (161 mg, 73%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 215,1 (M+H)<sup>+</sup>.

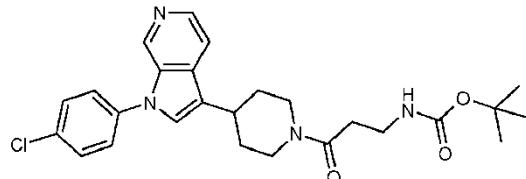
## Compuesto intermedio 109

*N*-(2-{4-[1-(4-Chlorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

30 Una suspensión del ejemplo 10 (30,0 mg, 0,070 mmol), N-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (15,0 mg, 0,085 mmol), EDC (27,0 mg, 0,14 mmol), HOBT (19,0 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (40,0 µl, 0,28 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13,5 mg, 41%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 468,1928, encontrado 468,1936. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,89 min, 97% de pureza.

## Compuesto intermedio 110

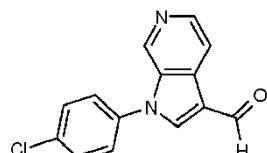
N-(3-{4-[1-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il}piperidin-1-il}-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo



Una suspensión del ejemplo 10 (30,0 mg, 0,070 mmol), N-(*terc*-butoxicarbonil)- $\beta$ -alanina (16,0 mg, 0,085 mmol), EDC (27,0 mg, 0,14 mmol), HOBT (19,0 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (40,0  $\mu$ l, 0,28 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (11,5 mg, 41%). HRMS (ESI $^+$ ) calc. para  $C_{26}H_{31}ClN_4O_3$  482,2085, encontrado 482,2097. HPLC (método A): Rf 1,88 min, 99% de pureza.

Compuesto intermedio 111

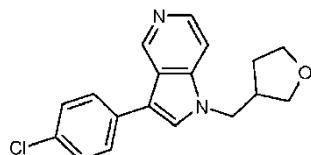
1-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-3-carbaldehído



El compuesto intermedio 13 (229 mg, 1,00 mmol) se disolvió en DMF seca (770  $\mu$ l, 10,0 mmol) y se enfrió en un baño con hielo. Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (920  $\mu$ l, 10,0 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min y después se calentó a 100°C durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a  $Na_2CO_3$  ac. al 10% (30 ml). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó a vacío para dar el producto bruto (~80% de pureza) en forma de un sólido marrón (240 mg). Una muestra pequeña (12 mg) se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,80 mg, 30%). HRMS (ESI $^+$ ) calc. para  $C_{14}H_9ClN_2O$  256,0403, encontrado 256,0413. HPLC (método A): Rf 1,30 min, 100% de pureza.

Ejemplo de referencia 1

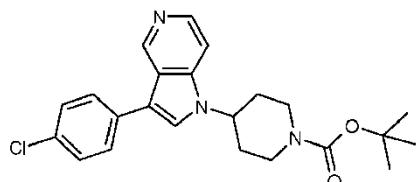
20 3-(4-Chlorophenyl)-1-(oxolan-3-ilmetil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina



Se mezclaron el compuesto intermedio 4 (46,0 mg, 0,20 mmol), metanosulfonato de tetrahidrofurano-3-ilmetilo (54,0 mg, 0,30 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (98,0 mg, 0,30 mmol) con DMF (2 ml) y se calentaron a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en  $CH_3Cl$  al 4%) para dar el compuesto del título (41,0 mg, 66%). HRMS (ESI $^+$ ) Calc. para  $C_{18}H_{17}ClN_2O$  312,1029, encontrado 312,1036. HPLC (método A): Rf 1,75 min, 100% de pureza.

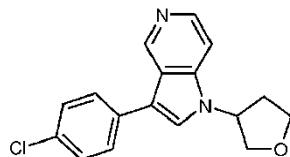
Ejemplo de referencia 2

4-[3-(4-chlorophenyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



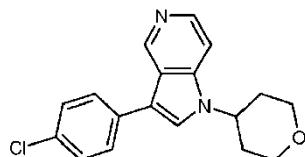
30 Se mezclaron el compuesto intermedio 4 (46,0 mg, 0,2 mmol), 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60,0 mg, 0,30 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (98,0 mg, 0,30 mmol) con DMF (2 ml) y se calentaron a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en  $CH_3Cl$  al 3%) para dar el compuesto del título (11,0 mg, 13%). HRMS (ESI $^+$ ) calc. para  $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$  411,1714, encontrado 411,1717. HPLC (método A): Rf 2,19 min, 98% de pureza.

## Ejemplo de referencia 3

3-(4-Clorofenil)-1-(oxolan-3-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

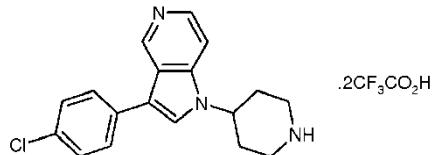
- 5 Se mezclaron el compuesto intermedio 4 (66,0 mg, 0,29 mmol), metanosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (50,0 mg, 0,30 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98,0 mg, 0,30 mmol) con DMF (2 ml) y se calentaron a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH<sub>3</sub>Cl al 3%) y después HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14,5 mg, 17%). HRMS (ESI+) Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O 298,0873, encontrado 298,0880. HPLC (método A): Rf 1,69 min, 100% de pureza.

## Ejemplo de referencia 4

10 3-(4-Clorofenil)-1-(oxan-4-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

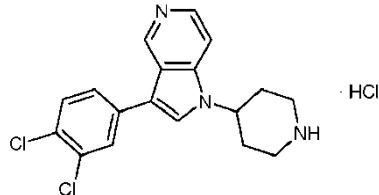
- 15 Se mezclaron el compuesto intermedio 4 (46,0 mg, 0,20 mmol), metanosulfonato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo (54,0 mg, 0,30 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98,0 mg, 0,30 mmol) con DMF (2 ml) y se calentaron a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH<sub>3</sub>Cl al 4%) y después HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,70 mg, 14%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O 312,1029, encontrado 312,1036. HPLC (método A): Rf 1,71 min, 100% de pureza.

## Ejemplo de referencia 5

Bis(ácido 2,2,2-trifluoroacético); 4-[3-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]piperidina

- 20 El 4-[3-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 2; 5 mg, 0,012 mmol) se mezcló con DCM (0,15 ml) y TFA (0,05 ml) y se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró para dar el compuesto del título (7 mg, 100%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub> 311,1189, encontrado 311,1192. HPLC (método A): Rf 1,31 min, 100% de pureza.

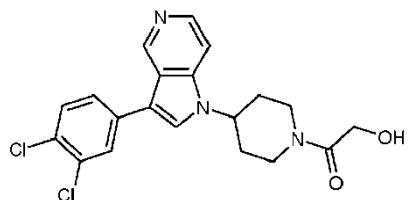
## Ejemplo de referencia 6

25 Hidrocloruro de 4-[3-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]piperidina

- 30 El compuesto intermedio 6 (11,0 mg, 0,025 mmol) se trató con HCl conc. (0,5 ml) en MeOH (2 ml) a 50°C durante 30 min. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó a vacío durante la noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 93%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 345,0800, encontrado 345,0802. HPLC (método A): Rf 1,42 min, 100% de pureza.

## Ejemplo de referencia 7

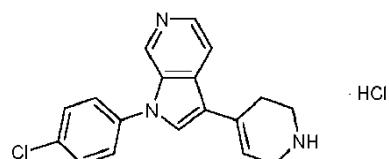
1-{4-[3-(3,4-Diclorofenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]-2-hidroxietan-1-ona}



- 5 A una mezcla del ejemplo de referencia 6 (5,00 mg, 0,013 mmol) y ácido hidroxiacético (2,00 mg, 0,03 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HOBT (4,00 mg, 0,03 mmol), EDC (5,00 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (7,00  $\mu$ l, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y después se diluyó con MeOH. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg, 76%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 403,0854, encontrado 403,0857. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,66 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo 8

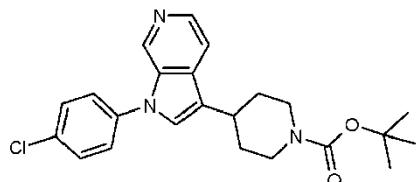
Hidrocloruro de 4-[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



- 10 Una suspensión del compuesto intermedio 8 (3,50 mg, 0,0085 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (1 ml), se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH, se concentró de nuevo y después se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,70 mg, 92%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>3</sub> 309,1033, encontrado 309,1035. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,19 min, 94% de pureza.

#### Ejemplo 9

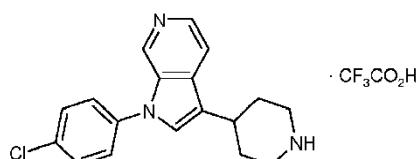
- 15 4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 Una suspensión del compuesto intermedio 9 (497 mg, 1,65 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (472 mg, 1,98 mmol), yoduro de cobre(I) (94,0 mg, 0,50 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (44,0 mg, 0,50 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (595 mg, 2,80 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 110°C durante 72 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con MeOH (15 ml), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (606 mg, 89%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 411,1714, encontrado 411,1725. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 2,14 min, 97% de pureza.

#### Ejemplo 10

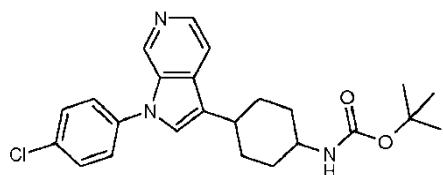
Trifluoroacetato de 1-(4-clorofenil)-3-piperidin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina



- 25 Una suspensión del ejemplo 9 (580 mg, 1,41 mmol) en DCM (10 ml) y TFA (6 ml) se agitó durante 2 h, se concentró, se disolvió en MeOH y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (569 mg, 95%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>3</sub> 311,1189, encontrado 311,1192. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,13 min, 97% de pureza.

#### Ejemplo 11

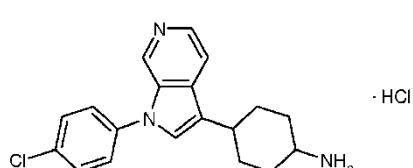
- 30 N-{4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]ciclohexil}-carbamato de *terc*-butilo



Una suspensión del compuesto intermedio 11 (32,0 mg, 0,10 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (16,0 mg, 0,10 mmol), acetato de cobre(II) (18,0 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (20,0 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 72 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6 mg, 14%).  
5 HRMS (ESI+) Calc. para  $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$  425,1870, encontrado 425,1878. HPLC (método A): Rf 2,19 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo 12

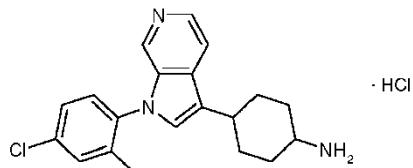
Hidrocloruro de 4-[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]ciclohexan-1-amina



10 Una suspensión del ejemplo 11 (3,50 mg, 0,0082 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (1 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH y se concentró a vacío para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título (2,80 mg, 94%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{19}H_{20}ClN_3$  325,1346, encontrado 325,1350. HPLC (método A): Rf 1,20, 1,25 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo 13

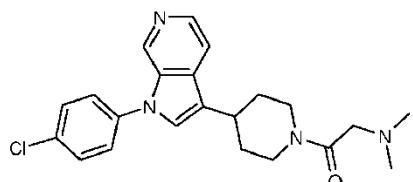
15 Hidrocloruro de 4-[1-(4-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]ciclohexan-1-amina



20 Una suspensión del compuesto intermedio 12 (1,20 mg, 0,0027 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (1 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH y se concentró a vacío para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título (1 mg, 98%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{22}ClN_3$  339,1502, encontrado 339,1505. HPLC (método A): Rf 1,33, 1,39 min, 94% de pureza.

#### Ejemplo 14

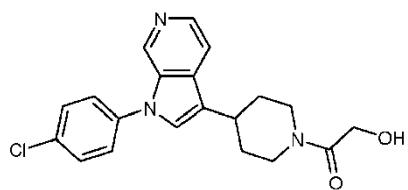
1-{4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]piperidin-1-il}-2-(dimetilamino)etan-1-ona



25 Una suspensión del ejemplo 10 (30,0 mg, 0,070 mmol), N,N-dimetilglicina (9,00 mg, 0,085 mmol), EDC (27,0 mg, 0,14 mmol), HOBT (19,0 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (40,0 µl, 0,28 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13,0 mg, 47%). HRMS (ESI+) Calc. para  $C_{22}H_{25}ClN_4O$  396,1717, encontrado 396,1727. HPLC (método A): Rf 1,23 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo 15

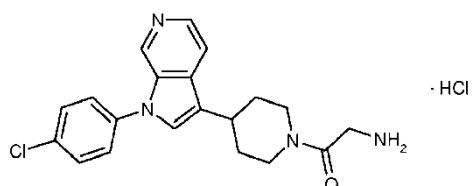
30 1-{4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-3-il]piperidin-1-il}-2-hidroxietan-1-ona



Una suspensión del ejemplo 10 (30,0 mg, 0,070 mmol), ácido hidroxiacético (6,00 mg, 0,085 mmol), EDC (27,0 mg, 0,14 mmol), HOBT (19,0 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (40,0  $\mu$ l, 0,28 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (11,9 mg, 46%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$  369,1244, encontrado 369,1252. HPLC (método A): Rf 1,52 min, 98% de pureza.

5 Ejemplo 16

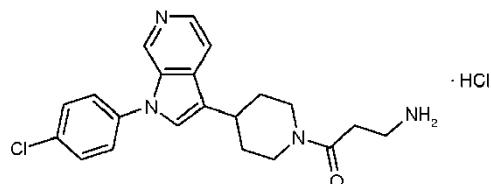
Hidrocloruro de 2-amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}-etan-1-ona



10 Una suspensión del compuesto intermedio 109 (9,50 mg, 0,020 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (1,5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, se disolvió en MeOH, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 97%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{21}ClN_4O$  368,1404, encontrado 368,1401. HPLC (método A): Rf 1,24 min, 99% de pureza.

15 Ejemplo 17

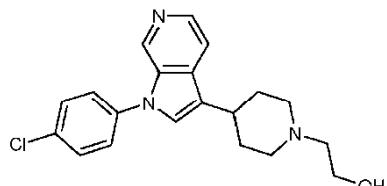
Hidrocloruro de 3-amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}propan-1-ona



20 Una suspensión del compuesto intermedio 110 (7,50 mg, 0,018 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (1,5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, se disolvió en MeOH y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,10 mg, 95%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{21}H_{23}ClN_4O$  382,1560, encontrado 382,1564. HPLC (método A): Rf 1,27 min, 98% de pureza.

Ejemplo 18

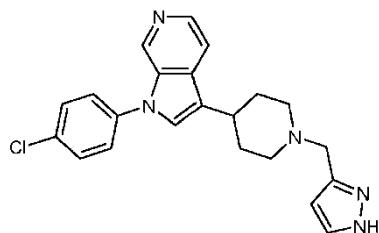
2-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}etan-1-ol



25 Una suspensión del ejemplo 10 (25,0 mg, 0,059 mmol), hidroxiacetaldehído (11,0 mg, 0,18 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (37,0 mg, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó durante la noche y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (14,8 mg, 71%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{22}ClN_3O$  355,1451, encontrado 355,1456. HPLC (método A): Rf 1,17 min, 99% de pureza.

Ejemplo 19

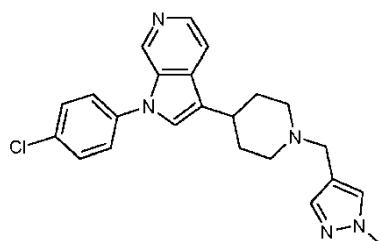
30 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)-piperidina



Una suspensión del ejemplo 10 (25,0 mg, 0,059 mmol), 1*H*-pirazol-3-carbaldehído (17,0 mg, 0,18 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (37,0 mg, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó durante la noche y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,80 mg, 30%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>5</sub> 391,1564, encontrado 391,1568. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,24 min, 100% de pureza.

5

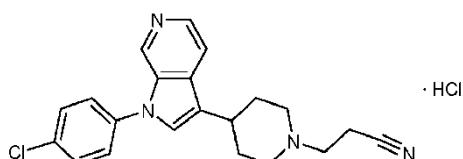
## Ejemplo 20

4-[1-(4-Chlorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]piperidina

Una suspensión del ejemplo 10 (25,0 mg, 0,059 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (19,0 mg, 0,18 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (37,0 mg, 0,18 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó durante la noche y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,90 mg, 21%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>5</sub> 405,1720, encontrado 405,1735. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,26 min, 100% de pureza.

10

## Ejemplo 21

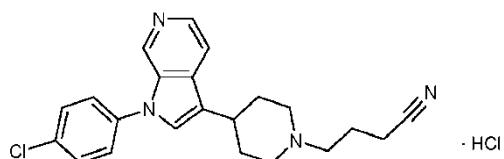
Hidrocloruro de 3-{4-[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina-3-il]piperidin-1-il}propanonitrilo

15

Una suspensión del ejemplo 10 (25,0 mg, 0,059 mmol), 3-bromopropionitrilo (16,0 mg, 0,12 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (exceso) en DMF seca (2 ml), se agitó durante la noche. Se añadió 3-bromopropionitrilo adicional (1 gota) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se purificó por HPLC preparativa. Se añadió HCl 1,25 M en MeOH (1,5 ml) y la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,80 mg, 42%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub> 364,1455, encontrado 364,1459. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,28 min, 99% de pureza.

20

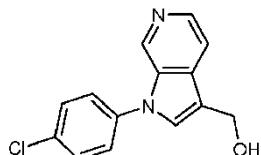
## Ejemplo 22

Hidrocloruro de 4-{4-[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}butanonitrilo

25

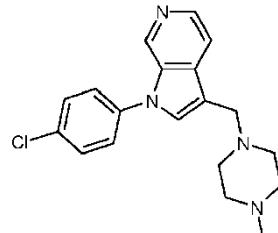
Una suspensión del ejemplo 10 (25,0 mg, 0,059 mmol), 4-bromobutironitrilo (17,0 mg, 0,12 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (exceso) en DMF seca (2 ml) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa. Se añadió HCl 1,25 M en MeOH (1,5 ml) y la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9 mg, 37%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>4</sub> 378,1611, encontrado 378,1616. HPLC (método A): R<sub>f</sub> 1,32 min, 99% de pureza.

## Ejemplo 23

[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metanol

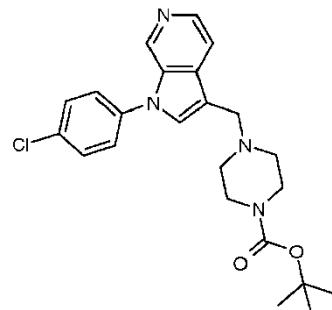
Se añadieron acetato sódico (326 mg, 4,00 mmol), formaldehído 12,3 M en agua (780  $\mu$ l, 10,0 mmol) y AcOH (2 ml) al compuesto intermedio 13 (180 mg, 0,80 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 h. Después de enfriar la mezcla se añadió a NaOH 2 M (30 ml). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua (4 x 5 ml) y se secó a vacío. El residuo se purificó por método preparativo para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60,0 mg, 29%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{14}H_{11}ClN_2O$  258,0560, encontrado 258,0570. HPLC (método A): Rf 1,29 min, 100% de pureza.

## Ejemplo 24

10 1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}-4-metilpiperazina

Una mezcla del compuesto intermedio 111 (12,8 mg, 0,05 mmol) y 1-metilpiperazina (20,0 mg, 0,20 mmol) en 1,2-dicloroetano (200  $\mu$ l) y DMF (100  $\mu$ l) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (100  $\mu$ l) seguido de AcOH (9,50  $\mu$ l, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6 mg, 35%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{19}H_{21}ClN_4$  340,1455, encontrado 340,1465. HPLC (método A): Rf 1,07 min, 94% de pureza.

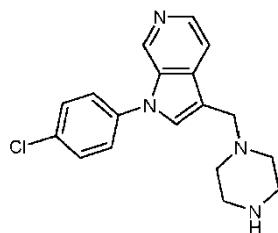
## Ejemplo 25

4-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Una mezcla del compuesto intermedio 111 (15,0 mg, 0,06 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (45,0 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (200  $\mu$ l) y DMF (100  $\mu$ l) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,120 mmol) en DMF (100  $\mu$ l) seguido de AcOH (11,0  $\mu$ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (9,60 mg, 38%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{23}H_{27}ClN_4O_2$  426,1823, encontrado 426,1838. HPLC (método A): Rf 1,51 min, 98% de pureza.

## Ejemplo 26

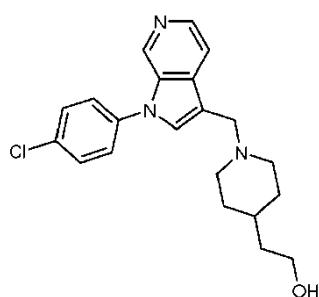
1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperazina



- El ejemplo 25 (7,80 mg, 0,024 mmol) se disolvió en MeOH (500 µl) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (1 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió amoniaco 2 M en MeOH (1 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,30 mg, 55%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>CIN<sub>4</sub> 326,1298, encontrado 326,1303. HPLC (método A): Rf 1,02 min, 81% de pureza.

Ejemplo 27

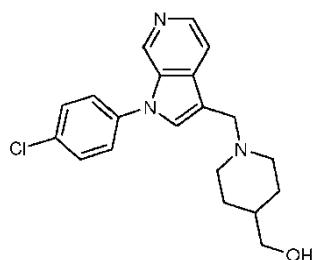
2-(1-{[1-(4-Chlorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)etan-1-ol



- Una mezcla del compuesto intermedio 111 (15,0 mg, 0,06 mmol) y 4-piperidinaetanol (31,0 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 µl) y DMF (100 µl) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (100 µl) seguido de AcOH (11,0 µl, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (9,80 mg, 44%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>3</sub>O 369,1608, encontrado 369,1619. HPLC (método A): Rf 1,11 min, 91 % de pureza.

Ejemplo 28

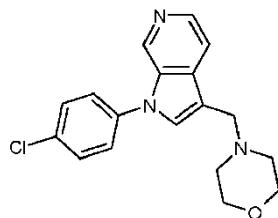
(1-{[1-(4-Chlorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)metanol



- Una mezcla del compuesto intermedio 111 (15,0 mg, 0,06 mmol) y 4-piperidinametanol (28,0 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 µl) y DMF (100 µl) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (100 µl) seguido de (11,0 µl, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,10 mg, 38%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>3</sub>O 355,1451, encontrado 355,1460. HPLC (método A): Rf 1,06 min, 98% de pureza.

Ejemplo 29

4-{[1-(4-Chlorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}morfolina

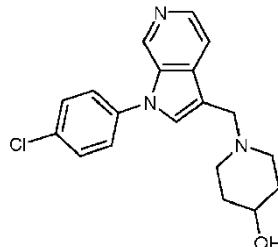


Una mezcla del compuesto intermedio 111 (15,0 mg, 0,06 mmol) y morfolina (21,0 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (200  $\mu$ l) y DMF (100  $\mu$ l) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (100  $\mu$ l) seguido de AcOH (11,0  $\mu$ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y

- 5 después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (7,60 mg, 39%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>3</sub>O 327,1138, encontrado 327,1153. HPLC (método A): Rf 1,06 min, 97% de pureza.

#### Ejemplo 30

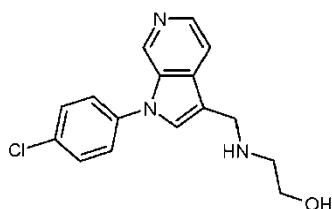
##### 1-{[1-(4-Chlorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}piperidin-4-ol



- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 111 (15,0 mg, 0,06 mmol) y 4-hidroxipiperidina (24,0 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (200  $\mu$ l) y DMF (100  $\mu$ l) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (100  $\mu$ l) seguido de AcOH (11,0  $\mu$ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa (Xterra C18, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 50 mM (pH 10) - CH<sub>3</sub>CN) y después se volvió a purificar (ACE C8, TFA al 0,1% - CH<sub>3</sub>CN). Las fracciones ácidas combinadas se hicieron básicas con NaOH 2 M (1,5 ml) y se extrajeron con DCM (6 ml). La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,70 mg, 18%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>3</sub>O 341,1295, encontrado 341,1304. HPLC (método A): Rf 1,00 min, 100% de pureza.

20 Ejemplo 31

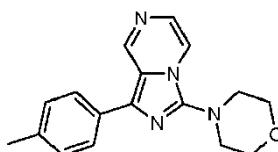
##### 2-{[1-(4-Chlorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}amino)etan-1-ol



- Una mezcla del compuesto intermedio 111 (15,0 mg, 0,06 mmol) y etanolamina (15,0 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (200  $\mu$ l) y DMF (100  $\mu$ l) se agitó durante 1 h. Se añadió una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (100  $\mu$ l) seguido de AcOH (11,0  $\mu$ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con MeOH (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (6,50 mg, 36%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>3</sub>O 301,0982, encontrado 301,0984. HPLC (método A): Rf 1,01 min, 100% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 32

30 4-[3-(4-Metifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]morfolina

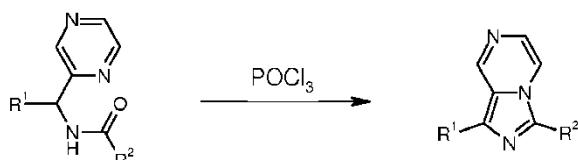


El compuesto intermedio 16 (690 mg, 2,21 mmol) se disolvió en  $\text{POCl}_3$  (5 ml) y se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (100 ml) y se hizo básica con cuidado a pH~9 con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM al 1-2%) y se recristalizó en EtOAc/heptano para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (162 mg). MS (ESI+)  $m/z = 295,5$  ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 4,62 min, 99,5% de pureza.

5

## Ejemplos de referencia 33-39

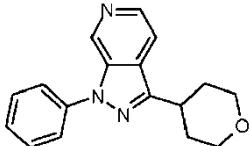
Los ejemplos de referencia 33-39 se prepararon de forma similar al ejemplo de referencia 32, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 17-23 con  $\text{POCl}_3$ ; véase la tabla 5 a continuación.

10 Table 5: Ciclaciones con  $\text{POCl}_3$ 

Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	LCMS, HPLC
33		4-[3-(4-Chlorophenyl)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]morpholine	17	27%	LCMS (ES+) $m/z = 315,1$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 4,87 min, 100% de pureza.
34		3-(4-Chlorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methylimidazo[1,5-a]pirazin-1-amine	18	7%	LCMS (ES+) $m/z = 317,1$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 5,08 min, 99,9% de pureza.
35		3-(4-Chlorophenyl)-N,N-dimethylimidazo[1,5-a]pirazin-1-amine	19	59%	LCMS (ES+) $m/z = 273,4$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 4,95 min, 98,7% de pureza.
36		3-(4-Chlorophenyl)-1-(oxan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina	20	35%	LCMS (ES+) $m/z = 314,4$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 4,87 min, 98,9% de pureza.
37		3-(4-Chlorophenyl)-1-(oxan-4-ilmethyl)imidazo[1,5-a]pirazina	21	23%	LCMS (ES+) $m/z = 328,1$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 4,88 min, 100% de pureza.
38		3-(4-Chlorophenyl)-1-(oxolan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina	22	5,3%	LCMS (ES+) $m/z = 300,1$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 4,82 min, 100% de pureza.
39		3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxycyclohexyl)imidazo[1,5-a]pirazina	23	6%	LCMS (ES+) $m/z = 342,1$ ( $\text{M}+\text{H})^+$ . HPLC (método B): Rf 5,42 min, 98,2% de pureza.

## Ejemplo de referencia 40

## 3-(Oxan-4-il)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

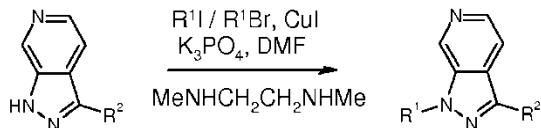


- 5 Se disolvieron el compuesto intermedio 26 (245 mg, 1,21 mmol), yodobenceno (162  $\mu$ l, 1,45 mmol), yoduro de cobre (I) (23,0 mg, 0,12 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (26,0  $\mu$ l, 0,24 mmol) y fosfato potásico (537 mg, 2,53 mmol) en DMF (5 ml) y se calentaron en un microondas a 160°C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), agua (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (20,5 mg, 6,1%) en forma de un sólido beige. HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O 280,1444, encontrado 280,1442. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 4,64 min, 99% de pureza.
- 10
- 15

## Ejemplos de referencia 41-69

Los ejemplos de referencia 41-69 se prepararon de forma similar al ejemplo de referencia 40, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 26, 52-57 y 59-71 con el yodobenceno o bromobenceno adecuados; véase la tabla 6 a continuación.

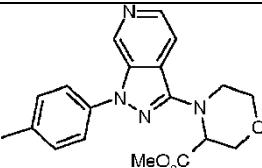
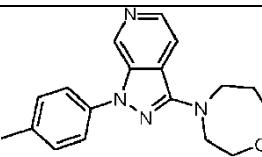
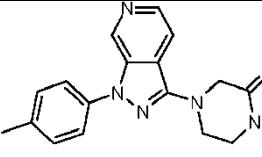
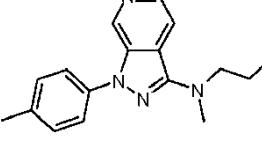
Tabla 6: Acoplamientos de arilo



Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ) / LCMS, HPLC
41		4-[3-(Oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-yl]benzonitrilo	26	0,7%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 305,1397, encontrado 305,1396. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 4,71 min, 100% de pureza.
42		1-[4-(Difluorometil)fenil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	26	20%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O 330,1412, encontrado 330,1416. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 5,00 min, 98,7% de pureza.
43		1-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	26	3,5%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O 312,1507, encontrado 312,1510. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 4,96 min, 100% de pureza.
44		1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	26	15%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>3</sub> O 332,0960, encontrado 332,0964. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 5,32 min, 100% de pureza.
45		1-(2,4-Dimetilfenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	26	8,9%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O 308,1757, encontrado 308,1760. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 5,18 min, 100% de pureza

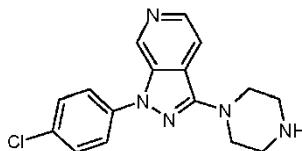
Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ) / LCMS, HPLC
46		5-Metil-2-[3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]piridina	26	6,5%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 295,1553, encontrado 295,1556. HPLC: Rf 5,02 min, 100% de pureza.
47		2-Metil-5-[3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]piridina	26	6,4%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 295,1553, encontrado 295,1556. HPLC (método B): Rf 3,64 min, 100% de pureza.
48		1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-3,3-difluoropirrolidina	52	0,7%	Calc. para C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> 335,0873, encontrado 335,0870. HPLC (método B): Rf 5,72 min, 96% de pureza.
49		1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirrolidin-3-ol	53	1,9%	Calc. para C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> CIN <sub>4</sub> O 315,1007, encontrado 315,1011. HPLC (método B): Rf 4,67 min, 100%.
50		3-Metoxi-1-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirrolidina	54	17%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 309,1710, encontrado 309,1712. HPLC (método B): Rf 5,16 min, 97% de pureza.
51		1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidina	55	5,0%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> CIN <sub>4</sub> 313,1215, encontrado 313,1218. HPLC (método B): Rf 6,29 min, 100% de pureza.
52		1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-4,4-difluoropiperidina	56	3,9%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> 349,1026, encontrado 349,1029. HPLC (método B): Rf 5,94 min, 99% de pureza.
53		1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidin-4-ol	57	5,0%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> CIN <sub>4</sub> O 329,1164, encontrado 329,1162. HPLC (método B): Rf 4,67 min, 100% de pureza.
54		1-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidina-4-carboxamida	59	2,5%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O 336,1827, encontrado 336,1819. HPLC (método B): Rf 4,21 min, 100% de pureza.
55		4-[1-(4-Fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolina	60	2,7%	Calc. para C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O 299,1303, encontrado 299,1306. HPLC (método B): Rf 4,63 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ) / LCMS, HPLC
56		4-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morpholine	60	15%	Calc. para C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> CIN <sub>4</sub> O 315,1007, encontrado 315,1011,100%, HPLC (método B): Rf 5,16 min, 100% de pureza.
57		Ácido 2,2,2-trifluoroacético; 4-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morpholina	60	0,9%	LCMS (ES <sup>+</sup> ): 295,0 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC (método B): Rf 5,30 min, 99% de pureza.
58		4-[1-(2-Fluoro-4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morpholina	60	5,5%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O 313,1459, encontrado 313,1463. HPLC (método B): Rf 4,85 min, 99% de pureza.
59		4-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-2-methylmorpholina	61	2,1%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> CIN <sub>4</sub> O 329,1164, encontrado 329,1163. HPLC (método B): Rf 5,49 min, 98% de pureza.
60		4-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-3-methylmorpholina	62	8,8%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> CIN <sub>4</sub> O 329,1164, encontrado 329,1167. HPLC (método B): Rf 5,39 min, 99% de pureza.
61		4-[1-(4-Methylphenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-2-(2-methylpropyl)morpholina	63	15%	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O 351,2179, encontrado 351,2182. HPLC (método B): Rf 6,45 min, 100% de pureza.
62		(2S,6R)-4-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-2,6-dimethylmorpholine	64	3,9%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> CIN <sub>4</sub> O 343,1320, encontrado 343,1324. HPLC (método B): Rf 5,74 min, 99% de pureza.
63		3-[1-(4-Methylphenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano	65	6,6%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 321,1710, encontrado 321,1706. HPLC (método B): Rf 5,23 min, 99,6% de pureza.
64		2,2-Dimethyl-4-[1-(4-methylphenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morpholine	66	16%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O 323,1866, encontrado 323,1871. HPLC (método B): Rf 5,47 min, 99% de pureza.
65		3,3-Dimethyl-4-[1-(4-methylphenyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morpholine	67	8,1%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O 323,1866, encontrado 323,1870. HPLC (método B): Rf 5,42 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ) / LCMS, HPLC
66		4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolina-3-carboxilato de metilo	68	44%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 353,1608, encontrado 353,1611. HPLC (método B): Rf 4,98 min, 100% de pureza.
67		4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-1,4-oxazepano	69	23%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 309,1710, encontrado 309,1713. HPLC (método B): Rf 4,96 min, 99% de pureza.
68		4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperazin-2-ona	70	0,4%	LCMS (ES <sup>+</sup> ): 308,0 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC (método B): Rf 4,05 min, 99% de pureza.
69		N-(2-Metoxi etil)-N-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina	71	11%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 297,1710, encontrado 297,1711. HPLC (método B): Rf 5,18 min, 100% de pureza.

## Ejemplo de referencia 70

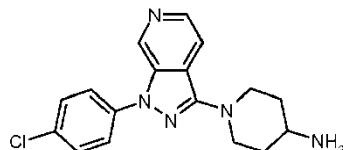
## 1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperazina



- 5 El compuesto intermedio 76 (140 mg, 0,34 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (5 ml) y se agitó durante la noche. Los disolventes se separaron a vacío para dar una goma amarilla (141 mg). Se disolvieron 47 mg de este material en agua (10 ml) y se lavó con DCM (2 x 10 ml). La fase acuosa se concentró a vacío, se desaló (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DCM) y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (6,42 mg, 17%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>5</sub> 314,1167, encontrado 314,1171. HPLC (método B): Rf 3,81 min, 99% de pureza.
- 10

## Ejemplo de referencia 71

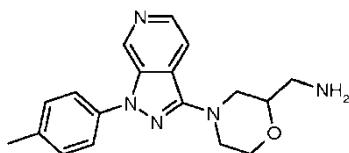
## 1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidin-4-amina



- 15 El ejemplo de referencia 71 se preparó de forma similar al ejemplo de referencia 70, usando el compuesto intermedio 77 en lugar del compuesto intermedio 76, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (88%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>5</sub> 328,1323, encontrado 328,1326. HPLC (método B): Rf 3,92 min, 97% de pureza.

## Ejemplo de referencia 72

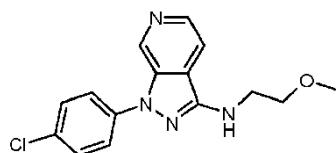
## {4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolin-2-il}metanamina



El ejemplo de referencia 72 se preparó de forma similar al ejemplo de referencia 70, usando el compuesto intermedio 78 en lugar del compuesto intermedio 76, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (38%). HRMS (ESI+) Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O 324,1819, encontrado 324,1823. HPLC (método B): Rf 3,71 min, 98% de pureza.

5

## Ejemplo de referencia 73

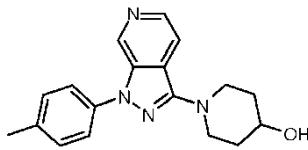
N-(2-Metoxi etil)-N-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

El ejemplo de referencia 73 se preparó de forma similar al ejemplo de referencia 70, usando el compuesto intermedio 79 en lugar del compuesto intermedio 76, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5,4%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O 283,1553, encontrado 283,1556. HPLC (método B): Rf 4,88 min, 99% de pureza.

10

## Ejemplo de referencia 74

1-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidin-4-ol



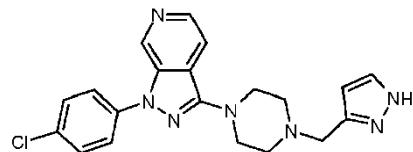
15

El compuesto intermedio 80 (200 mg, 0,57 mmol) se disolvió en MeOH (4 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (315 mg, 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (168 mg, 95%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O 309,1710, encontrado 309,1713. HPLC: Rf 4,40 min, 100% de pureza.

20

## Ejemplo de referencia 75

1-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-4-(1H-pirazol-3-ilmetil)piperazina



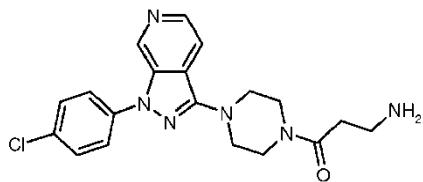
El ejemplo de referencia 70 (48,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron 1H-pirazol-3-carbaldehído (14,3 mg, 0,15 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (31,6 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días. Se añadieron DIPEA (43,2 µl, 0,25 mmol), 1H-pirazol-3-carbaldehído (14,3 mg, 0,15 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (31,6 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13,9 mg, 28%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>7</sub> 394,1541, encontrado 394,1543. HPLC (método B): Rf 3,99 min, 97% de pureza.

25

30

## Ejemplo de referencia 76

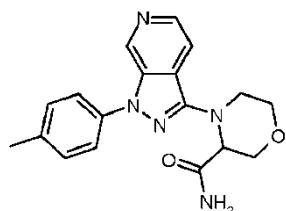
N-(3-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperazin-1-il}-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió ácido 3-terc-butoxicarbonilaminopropionico (29,2 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió HBTU (55,3 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadieron el ejemplo 70 (47,0 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (25,4  $\mu$ l, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar una espuma amarilla (48,0 mg) que se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se lavó con DCM (2 x 10 ml) y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se desaló (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DCM) y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (8,71 mg, 19%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>6</sub>O 385,1538, encontrado 385,1542. HPLC (método B): Rf 3,98 min, 97% de pureza.

Ejemplo de referencia 77

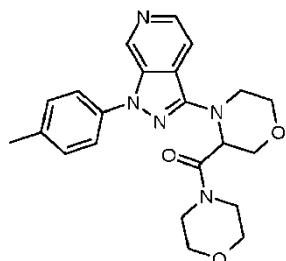
4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolina-3-carboxamida



15 El compuesto intermedio 81 (345 mg, 0,92 mmol) se disolvió en DMF (4,4 ml), se añadió HBTU (419 mg, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (59,1 mg, 1,10 mmol) y DIPEA (401  $\mu$ l, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (1,98 mg, 0,6%). HRMS (ESI+) Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 338,1612, encontrado 338,1614. HPLC (método B): Rf 4,02 min, 97% de pureza.

Ejemplo de referencia 78

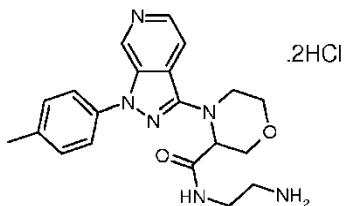
4-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-3-[(morpholin-4-il)carbonil]morpholina



25 El compuesto intermedio 81 (345 mg, 0,92 mmol) se disolvió en DMF (4,4 ml), se añadió HBTU (419 mg, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron morfolina (96,6  $\mu$ l, 1,10 mmol) y DIPEA (401  $\mu$ l, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de una goma amarillo claro (1,02 mg, 0,3%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 408,2029, encontrado 408,2030. HPLC (método B): Rf 4,27 min, 98% de pureza.

Ejemplo de referencia 79

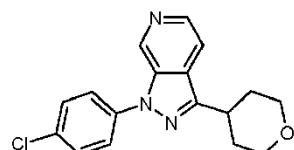
Dihidrocloruro de N-(2-aminoetil)-4-[1-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morpholin-3-carboxamida



El compuesto intermedio 81 (345 mg, 0,92 mmol) se disolvió en DMF (4,4 ml), se añadió HBTU (419 mg, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron N-(2-aminoethyl)carbamato de *terc*-butilo (177 mg, 1,10 mmol) y DIPEA (401  $\mu$ l, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (2,12 mg, 56 %). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 381,2034, encontrado 381,2038. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 3,57 min, 100% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 80

##### 1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

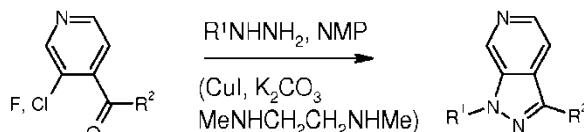


Se disolvieron el compuesto intermedio 87 (98,0 mg, 0,43 mmol) y (4-cloro-fenil)-hidrazina (171 mg, 0,96 mmol) en NMP (1 ml) y se calentaron en un microondas a 160°C durante 20 min. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg, 0,87 mmol), Cul (4,10 mg, 0,02 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (4,67 ml, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 160°C durante 1 h. El residuo se purificó usando un cartucho Isolute MP-TsOH, por cromatografía en columna de fase normal y por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (23,0 mg, 17%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>3</sub>O 314,1055, encontrado 314,1059. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 4,88 min, 99% de pureza.

#### Ejemplos de referencia 81-88

Los ejemplos de referencia 81-88 se prepararon de forma similar al ejemplo de referencia 80, haciendo reaccionar compuesto intermedios de 3-halogeno-4-[(piridin-4-il)carbonilo] con la arilhidrazina adecuada; véase la tabla 7 a continuación.

25 Tabla 7: Condensación de arilhidrazinas con compuesto intermedios de 3-halogeno-4-[(piridin-4-il)carbonilo]



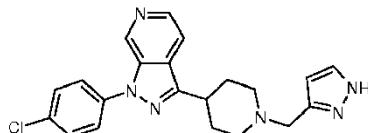
Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ) / LCMS, HPLC
81		1-(4-Metilfenil)-3-(oxolan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	88	14%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O 280,1444, encontrado 280,1447. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 4,76 min, 100% de pureza.
82		1-(4-Metilfenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	25	12%	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O 294,1604, encontrado 294,1601. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 5,03 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ) / LCMS, HPLC
83		1-(4-Fluorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	25	13%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O 298,1353, encontrado 298,1350. HPLC (método B): Rf 4,76 min, 100% de pureza.
84		4-[1-(4-Chlorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidina	95	2,2%*	LCMS (ES <sup>+</sup> ): 313,0 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC (método B): Rf 3,73 min, 100% de pureza.
85		3-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolina	89	0,4%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 295,1553, encontrado 295,1556. HPLC (método B): Rf 3,51 min, 97,6% de pureza.
86		2-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]morfolina	90	2,6%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 295,1553, encontrado 295,1556. HPLC (método B): Rf 3,54 min, 99% de pureza.
87		5-[1-(4-Metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidin-2-ona	91	21%	LCMS (ES <sup>+</sup> ): 307,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC (método B): Rf 4,03 min, 97,6% de pureza.
88		1-(4-Chlorofenil)-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	92	14%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>3</sub> O 332,0960, encontrado 332,0964. HPLC (método B): Rf 7,17 min, 99% de pureza.

\*Después de desprotección de Boc con TFA

#### Ejemplo de referencia 89

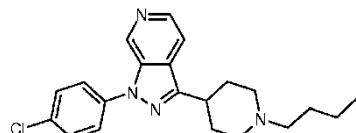
##### 4-[1-(4-Chlorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)piperidina



- 5 El ejemplo de referencia 84 (75,0 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron 1H-pirazol-3-carbaldehído (55,3 mg, 0,58 mmol), AcOH (14,4 µl, 0,25 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (152 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (20 ml) y se inactivó con agua (10 ml). La fracción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,14 mg, 8,6%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub> 393,1589, encontrado 393,1589. HPLC (método B): Rf 3,90 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 90

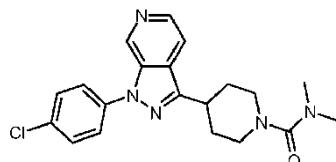
##### 1-Butil-4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidina



El ejemplo de referencia 90 se preparó de forma similar al ejemplo de referencia 89, usando butanal en lugar de 1H-pirazol-3-carbaldehído, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (6,8%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{21}H_{25}ClN_4$  369,1841, encontrado 369,1845. HPLC (método B): Rf 4,35 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 91

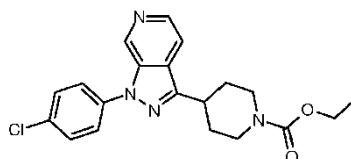
- 5 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida



10 El ejemplo de referencia 84 (75,0 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se añadieron cloruro de N,N-dimetilcarbamilo (26,4  $\mu$ l, 0,26 mmol) y trietilamina (100  $\mu$ l, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se inactivó con agua (10 ml). La fracción orgánica se lavó con 15 solución acuosa saturada de  $Na_2CO_3$  (10 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,17 mg, 8,9%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{22}ClN_5O$  384,1586, encontrado 384,1589. HPLC (método B): Rf 5,17 min, 100% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 92

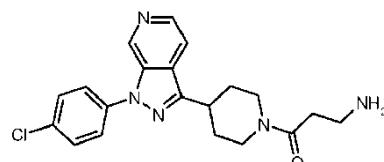
- 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]piperidina-1-carboxilato de etilo



20 15 El ejemplo de referencia 84 (75,0 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se añadieron cloro(ethoxy)metanona (27,5  $\mu$ l, 0,29 mmol) y trietilamina (100  $\mu$ l, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se inactivó con agua (10 ml). La fracción orgánica se lavó con 25 solución acuosa saturada de  $Na_2CO_3$  (10 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,1 mg, 13%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$  385,1426, encontrado 385,1428. HPLC (método B): Rf 5,61 min, 100% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 93

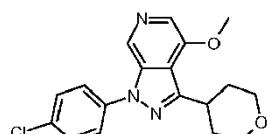
- Dihidrocloruro de 3-amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]}piperidin-1-il}propan-1-ona



25 20 El ejemplo de referencia 93 se preparó de forma similar al ejemplo 76, usando el ejemplo 84 en lugar del ejemplo 70, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (24%). HRMS (ESI+) calc. para  $C_{20}H_{22}ClN_5O$  384,1586, encontrado 384,1591. HPLC (método B): Rf 3,91 min, 99% de pureza.

#### Ejemplo de referencia 94

- 1-(4-Clorofenil)-4-metoxi -3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

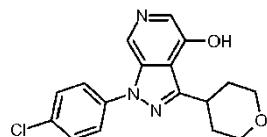


30 25 El ejemplo de referencia 88 (110 mg, 0,33 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió NaOMe (125 mg, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 50 min. Se añadió más NaOMe (125 mg, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 30 min, después se vertió en ácido cítrico ac. al 10% (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se

secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal y trituración con MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (29,0 mg, 25%). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$  344,1160, encontrado 344,1164. HPLC (método B): Rf 5,45 min, 99% de pureza.

Ejemplo de referencia 95

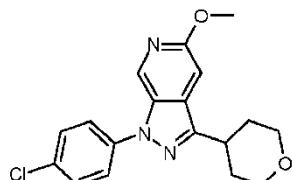
- 5 1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-ol



El ejemplo de referencia 88 (105 mg, 0,32 mmol) se suspendió en agua (5 ml) y se añadió KOH (177 mg, 3,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 200°C durante 30 min después se vertió en ácido cítrico ac. al 10% (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20,2 mg, 19%). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$  330,1004, encontrado 330,1001. HPLC (método B): Rf 5,06 min, 100 % de pureza.

Ejemplo de referencia 96

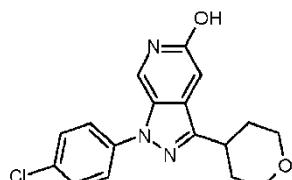
- 1-(4-Clorofenil)-5-metoxi -3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina



15 El compuesto intermedio 96 (110 mg, 0,33 mmol) se disolvió en MeOH (2,5 ml), se añadió NaOMe (125 mg, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 2,5 h, después se vertió en solución de ácido cítrico al 10% (50 ml). El precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna en fase normal y recristalización en MeOH, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36,2 mg, 32%). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$  344,1160, encontrado 344,1164. HPLC (método B): Rf 7,52 min, 99% de pureza.

Ejemplo de referencia 97

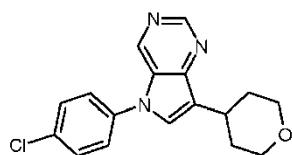
- 1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H,5H,6H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ona



25 30 El compuesto intermedio 96 (100 mg, 0,30 mmol) se suspendió en agua (5 ml), se añadió KOH (169 mg, 3,01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 100°C durante 1 h, a 150°C durante 30 min y a 200°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico ac. al 10% (50 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó dos veces en EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (15,6 mg, 16%). HRMS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$  330,1004, encontrado 330,1000. HPLC (método B): Rf 5,74 min, 99% de pureza.

Ejemplo de referencia 98

- 5-(4-Clorofenil)-7-(oxan-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

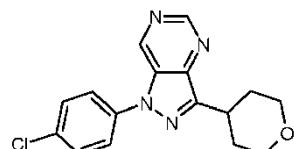


Se suspendieron el compuesto intermedio 101 (52,0 mg, 0,26 mmol), 4-cloro-yodobenceno (73,2 mg, 0,31 mmol), Cul (14,6 mg, 0,08 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (8,27  $\mu$ l, 0,08 mmol) y fosfato potásico (92,3 mg, 0,43 mmol) en DMF (1,5 ml) y se calentaron a reflujo a 110°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal y cromatografía en columna de fase inversa, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,1 mg, 20%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>3</sub>O 314,1055, encontrado 314,1058. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 5,22 min, 99% de pureza.

5

## Ejemplo de referencia 99

## 1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina



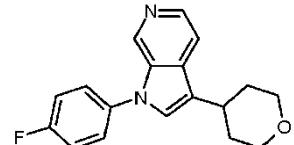
10

El compuesto intermedio 102 (500 mg, 2,21 mmol) y el hidrocloruro de (4-clorofenil)hidrazina (434 mg, 2,43 mmol) se disolvieron en EtOH (10 ml) y AcOH (2 ml), y se agitaron durante 18 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió Et<sub>3</sub>N (922  $\mu$ l, 6,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 30 min. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en fase normal para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (137 mg, 20%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>CIN<sub>4</sub>O 315,1007, encontrado 315,1011. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 4,45 min, 100% de pureza.

15

## Ejemplo 100

## 1-(4-Fluorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



20

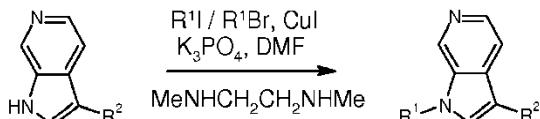
Se disolvieron el compuesto intermedio 103 (156 mg, 0,77 mmol), 1-fluoro-4-yodobenceno (206 mg, 0,93 mmol), Cul (14,7 mg, 0,08 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (16,6  $\mu$ l, 0,15 mmol) y fosfato potásico (344 mg, 1,62 mmol) en DMF (5 ml) y se calentaron en un microondas a 160°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), agua (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de una goma roja (4,34 mg, 1,9%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O 297,1398, encontrado 297,1401. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 4,74 min, 100% de pureza.

25

## Ejemplos 101-103

Los ejemplos 101-103 se prepararon de forma similar al ejemplo 100, haciendo reaccionar el compuesto intermedio 103 con el yodobenceno o bromobenceno adecuado; véase la tabla 8 a continuación.

Tabla 8: Acoplamientos de arilo



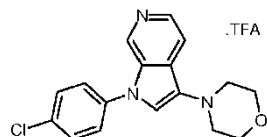
30

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ), HPLC
101		1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina	6%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> CIN <sub>3</sub> O 313,1102, encontrado 313,1105. HPLC (método B): R <sub>f</sub> 4,67 min, 99,8% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento	HRMS (ESI <sup>+</sup> ), HPLC
102		1-(4-Metilfenil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	15%	Calc. para C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 293,1648, encontrado 293,1652. HPLC (método B): Rf 5,05 min, 98% de pureza.
103		5-Cloro-2-[3-(oxan-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]piridina	0,8%	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> CIN <sub>3</sub> O 314,1055, encontrado 314,1055. HPLC (método B): Rf 4,92 min, 100% de pureza.

## Ejemplo 104

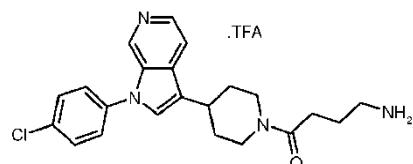
4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]morfolina ácido 2,2,2-trifluoroacético



- 5 El compuesto intermedio 105 (156 mg, 0,64 mmol) se disolvió en MeCN (3 ml) y se añadieron KI (21,3 mg, 0,13 mmol) y éter diclorodietílico (75,0 µL, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 30 min. Se añadió NaH (76,8 mg, al 60% en aceite mineral, 1,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un microondas a 150°C durante 15 min. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (5,10 mg, 1,9%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>3</sub>O 314,1055, encontrado 314,1057. HPLC (método B): Rf 4,55 min, 97% de pureza.
- 10

## Ejemplo 105

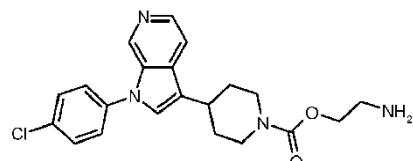
Ácido 2,2,2-trifluoroacético; 4-amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}butan-1-ona



- 15 El ejemplo 105 se preparó de forma similar al ejemplo 17, a partir del ejemplo 10, usando ácido 4-[(terc-butoxi)carbonil]aminobutanoico en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina antes de la etapa de desprotección de Boc, para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (12%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>4</sub>O 397,1783, encontrado 397,1790. HPLC (método B): Rf 3,84 min, 99% de pureza.

## Ejemplo 106

4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 2-aminoetilo

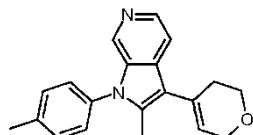


- 20 Se disolvió trifosgeno (95,2 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió una solución de N-Boc-etanolamina (155 mg, 0,96 mmol) y DIPEA (167 µL, 0,96 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se añadió una solución del ejemplo 10 (base libre, 200 mg, 0,64 mmol) y DIPEA (167 µL, 0,96 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con ácido cítrico ac. al 10% (50 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC de fase inversa. El residuo se disolvió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de
- 25

una goma incolora (10,0 mg, 3,9%). HRMS (ESI+) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 399,1582, encontrado 399,1585. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 3,92 min, 99% de pureza.

Ejemplo 107

3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



5

Se suspendieron el compuesto intermedio 108 (59,0 mg, 0,28 mmol), 4-yodotolueno (72,0 mg, 0,33 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (5,93 µl, 0,06 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (123 mg, 0,58 mmol) en DMF (1 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió CuI (5,24 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 170°C durante 9 h y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de una goma marrón (10,3 mg, 12%). LCMS (ES<sup>+</sup>): 305,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método B): R<sub>f</sub> 5,01 min, 98,5% de pureza.

Ensayos biológicos

Ensayos biológicos de los inhibidores de la enzima SSAO

Todos los ensayos primarios se llevaron a cabo a t.a. con SSAO humana expresada de forma recombinante purificada. La enzima se preparó esencialmente como describen Öhman et al. (*Protein Expression and Purification* 46 (2006) 321-331). Además se llevaron a cabo ensayos secundarios y de selectividad usando la SSAO preparada de varios tejidos o SSAO recombinante de rata purificada. La actividad enzimática se ensayó con bencilamina como sustrato, midiendo la producción de benzaldehído, usando el sustrato marcado con <sup>14</sup>C, o usando la producción de peróxido de hidrógeno en una reacción acoplada con peroxidasa de rábano picante (HRP). Brevemente, los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración 10 mM. Las mediciones de respuesta a la dosis se ensayaron creando diluciones seriadas 1:10 en DMSO para producir una curva de 7 puntos o haciendo diluciones seriadas 1:3 en DMSO para producir curvas de 11 puntos. Las concentraciones máximas se ajustaron dependiendo de la potencia de los compuestos y la posterior dilución en el tampón de reacción dio una concentración final en DMSO ≤ 2%.

Detección de peróxido de hidrógeno:

En una reacción acoplada con peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación por el peróxido de hidrógeno de la 10-acetyl-3,7-dihidroxifenoxazina producía resorufina, que es un compuesto muy fluorescente (Zhout y Panchuk-Voloshina. *Analytical Biochemistry* 253 (1997) 169-174; Amplex® Red Hydrogen Peroxide/peroxidise Assay kit, Invitrogen A22188). La enzima y los compuestos en fosfato sódico 50 mM, pH 7,4, se llevaron a preincubación en placas de microvaloración de fondo plano durante aproximadamente 15 min antes de iniciar la reacción por adición de una mezcla de HRP, bencilamina y reactivo Amplex. La concentración de bencilamina se fijó en una concentración correspondiente a la constante de Michaelis, determinada usando procedimientos convencionales. Después se midió la intensidad de la fluorescencia en varios puntos de medición durante 1-2 horas, excitación a 544 nm y lectura de emisión a 590 nm. Para el ensayo de SSAO humana, las concentraciones finales de los reactivos en los pocillos de ensayo eran: enzima SSAO 1 µg/ml, bencilamina 100 µM, reactivo Amplex 20 µM, HRP 0,1 U/ml, y concentraciones variables de compuesto de ensayo. La inhibición se midió como el % de disminución de la señal comparada con un control sin inhibidor (solo DMSO diluido). La señal de fondo de una muestra que no contenía enzima SSAO se restó de todos los puntos de datos. Los datos se ajustaron a un modelo logístico de 4 parámetros y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon usando los programas GraphPad Prism 4 o XLfit 4.

Detección de aldehído:

La actividad de la SSAO se ensayó usando bencilamina marcada con <sup>14</sup>C y se analizó midiendo el benzaldehído radiactivo. En una placa OptiPlante de 96 pocillos blanca (Packard), se preincubaron 20 µl de compuesto de ensayo diluido a t.a. con 20 µl de enzima SSAO durante aproximadamente 15 min, con agitación continua. Todas las diluciones se hicieron con PBS. La reacción se inició por adición de 20 µl de la solución de sustrato de bencilamina que contenía hidrocloruro de bencilamina [7-14C] (CFA589, GE Healthcare). La placa se incubó durante 1 h como antes, después de lo cual la reacción se detuvo por acidificación (10 µl de HCl 1 M). Después se añadieron 90 µl de solución Micro Scint-E (Perkin-Elmer) a cada pocillo y la placa se mezcló continuamente durante 15 min. La separación de fases se produjo instantáneamente y la actividad se leyó en un contador de centelleo Topcount (Perkin-Elmer). En el pocillo de reacción final, la concentración de SSAO recombinante humana era 10 µg/ml. Con el fin de optimizar la sensibilidad, la concentración de sustrato se disminuyó comparada con el ensayo de HRP acoplada con el fin de lograr una fracción mayor del producto radiactivo. En el ensayo de SSAO humana, la concentración de bencilamina era 40 µM (0,2 µCi/ml). Los datos se analizaron como antes.

Todos los compuestos de ejemplo de la invención tenían un valor de IC<sub>50</sub> de 1-2500 nM en SSAO (véase la tabla 9).

# ES 2 538 526 T3

Tabla 9: Actividad inhibidora de SSAO

(A: <100 nM, B: 100-500 nM, C: 500-2500 nM)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)	Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)	Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)
1	C	37	C	73	B
2	C	38	C	74	A
3	B	39	C	75	B
4	B	40	C	76	B
5	B	41	C	77	C
6	C	42	B	78	C
7	C	43	B	79	B
8	B	44	A	80	B
9	C	45	C	81	B
10	B	46	C	82	B
11	B	47	C	83	B
12	A	48	B	84	B
13	B	49	A	85	C
14	B	50	A	86	C
15	A	51	C	87	B
16	A	52	B	88	C
17	A	53	A	89	B
18	B	54	A	90	C
19	B	55	B	91	B
20	B	56	A	92	B
21	B	57	A	93	B
22	B	58	A	94	C
23	C	59	A	95	B
24	C	60	A	96	C
25	C	61	B	97	B
26	C	62	B	98	B
27	C	63	A	99	C
28	B	64	A	100	B
29	C	65	B	101	A
30	B	66	A	102	A

ES 2 538 526 T3

Compuesto	CI50 (nM)	Compuesto	CI50 (nM)	Compuesto	CI50 (nM)
31	C	67	A	103	B
32	A	68	A	104	A
33	A	69	B	105	A
34	B	70	C	106	A
35	B	71	B	107	A
36	A	72	B		

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxido:



(I)

en donde

- 5        R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, y -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;
- 10      R<sup>2</sup> es -B-Q-[R<sup>3</sup>]<sub>n</sub> o -B-R<sup>3</sup>;
- en donde n = 1, 2, 3, o 4
- B es un enlace, O, o alquíleno C<sub>1-3</sub>;
- Q es anillo de cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente saturado;
- 15      cuando R<sup>2</sup> es -B-Q-[R<sup>3</sup>]<sub>n</sub>, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y heteroaril-alquilo(C<sub>1-4</sub>), y en donde cualquier resto fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 20      cuando R<sup>2</sup> es -B-R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y heteroaril-alquilo(C<sub>1-4</sub>), y en donde cualquier resto fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 25      cuando R<sup>2</sup> es -B-R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, fenil-alquilo(C<sub>1-4</sub>) y heteroaril-alquilo(C<sub>1-4</sub>), y en donde cualquier resto fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 30      cuando R<sup>2</sup> es -B-R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, con la condición de que cuando R<sup>2</sup> es -B-R<sup>3</sup>, y B es un enlace, y R<sup>3</sup> es -C(O)R<sup>5</sup>, entonces R<sup>5</sup> no es hidrógeno;
- 35      R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>) o alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>); o R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo amino cíclico;
- 40      R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y
- Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, -NHR<sup>6</sup>, -OCH<sub>3</sub>;
- Z se selecciona de hidrógeno, flúor, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, CONH<sub>2</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, amino, -NHR<sup>6</sup>; y
- W se selecciona de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>.
- 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en donde B es un enlace o metileno.

- 3.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), -NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>.
- 5 4.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, y alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 5 5.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido en las posiciones para, meta y orto, con uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.
- 10 6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>2</sup> es -B-Q-[R<sup>3</sup>]<sub>n</sub>, y Q es un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 7 miembros saturado o de 7 miembros parcialmente insaturado, incluyendo un anillo de homomorfolina, o un anillo de homomorfolina con puente, en donde el puente está formado por un radical etileno o propileno.
- 15 7.- Un compuesto según la reivindicación 1, en donde Q se selecciona de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclohexilo, o cualquiera de los anillos anteriores que comprende un puente formado por un radical etileno o propileno.
- 20 8.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>2</sup> es morfolin-4-ilo, morfolin-4-il-metilo, oxolan-3-ilo, oxolan-3-il-metilo, oxan-4-ilmetilo, oxan-4-ilo, o tetrahidropiridinilo; o en donde R<sup>2</sup> es piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperidin-4-il-metilo, oxopiperazina, o piperazin-1-ilmetilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con R<sup>3</sup> en el anillo, o en el nitrógeno del anillo en la posición 1.
- 9.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>2</sup> es:
- (i) piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo; o
  - (ii) morfolina; o
  - (iii) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 25 10.- Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo amino cíclico formado por R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, es un anillo seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y homopiperidinilo.
- 11.- Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es:
- (i) un grupo amino mono o disustituido, seleccionándose los sustituyentes de alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>), di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>) o alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>); o
  - (ii) un grupo seleccionado de alcoxi(C<sub>1-4</sub>)-alquilo(C<sub>1-4</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, ciano-alquilo(C<sub>1-4</sub>), aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>) o di(alquilC<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>).
- 12.- Un compuesto según la reivindicación 1 que es:
- 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 35 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 1-(4-Clorofenil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
- N-[4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]ciclohexan-1-amina;
- 4-[1-(4-Cloro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]ciclohexan-1-amina;
- 40 1-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}-2-(dimetil-amino)etan-1-oná;
- 1-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-il]piperidin-1-il}-2-hidroxietan-1-oná;
- 2-Amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}etan-1-oná;
- 3-Amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}propan-1-oná;
- 2-{4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidin-1-il}etan-1-ol;
- 45 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)piperidina;

- 4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]piperidina;
- 3-{4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]piperidin-1-il}propanonitrilo;
- 4-{4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]piperidin-1-il}butanonitrilo;
- [1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metanol;
- 5 1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil }-4-metilpiperazina;
- 4-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperazina;
- 2-(1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)etan-1-ol;
- (1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)metanol;
- 10 4-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}morfolina;
- 1-{[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}piperidin-4-ol;
- 2-({[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]metil}amino)etan-1-ol;
- 1-(4-Clorofenil)-3-(oxan-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina;
- 1-(4-Metilfenil)-3-(oxan-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina;
- 15 5-Cloro-2-[3-(oxan-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il]piridina;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]morfolina;
- 4-amino-1-{4-[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]piperidin-1-il}butan-1-ona;
- 4-[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 2-aminoetilo;
- 3-(3,6-Dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-metil-1-(4-metilfenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina,
- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o N-óxido.
- 13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 14.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en el tratamiento de la inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario, o inhibición de crecimiento tumoral.
- 25
- 15.- Un compuesto para usar según la reivindicación 14, en donde la inflamación o enfermedad inflamatoria o trastorno inmunitario o autoinmunitario es artritis incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica, sinovitis, vasculitis, una afección asociada con la inflamación del intestino incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome del intestino irritable, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, una enfermedad inflamatoria pulmonar incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda, una enfermedad fibrótica incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardiaca y esclerodermia esclerosis sistémica, una enfermedad inflamatoria de la piel incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, una afección inflamatoria y/o autoinmunitaria del hígado incluyendo hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante, y colangitis autoinmune, diabetes tipo I o II y/o complicaciones de la misma, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, una enfermedad isquémica incluyendo accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperfusión o infarto de miocardio y/o complicaciones del mismo.
- 30
- 35