

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 612**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 491/04** (2006.01)  
**C07D 497/04** (2006.01)  
**A61K 31/4355** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/CN2013/000214**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO2013127267**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13754209 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2820017**

54 Título: **Derivados de sulfóxidos y sulfonas de piridinilo y pirimidinilo**

30 Prioridad:

**02.03.2012 WO PCT/CN2012/071872**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2017**

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)**  
**1 DNA Way**  
**South San Francisco CA 94080-4990, US y**  
**FORMA TM, LLC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BAIR, KENNETH W.;**  
**BAUMEISTER, TIMM R.;**  
**DRAGOVICH, PETER;**  
**GOSSELIN, FRANCIS;**  
**YUEN, PO-WAI;**  
**ZAK, MARK y**  
**ZHENG, XIAOZHANG**

74 Agente/Representante:

**CAMPello ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 620 612 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

Derivados de sulfóxidos y sulfonas de piridinilo y pirimidinilo.

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de sulfóxidos y sulfonas de piridinilo y pirimidinilo, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y métodos para tratar el cáncer, incluyendo leucemias y tumores sólidos, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, aterosclerosis, síndrome de colon irritable, y  
10 otras enfermedades y afecciones médicas, con dichos compuestos y composiciones farmacéuticas. La presente invención también se refiere a ciertos compuestos de sulfonas de piridinilo y pirimidinilo para su uso en la inhibición de nicotinamida fosforibosiltransferasa ("NAMPT").

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la energía celular y la señalización celular. El NAD juega un papel importante en el metabolismo energético, ya que el anillo de piridina en la molécula de NAD acepta y dona fácilmente electrones en reacciones de transferencia de hidruros catalizadas por numerosas deshidrogenasas. La enzima nicotinamida fosforibosiltransferasa (NAMPT, NMPRT,  
20 NMPRTasa, o NAMPTasa, nomenclatura internacional: E.C. EC 2.4.2.12), promueve la condensación de nicotinamida con 5-fosforibosil-1-pirofosfato para generar nicotinamida mononucleótido, que es un precursor en la biosíntesis de NAD.

La NAMPT está implicada en una diversidad de funciones, incluyendo la promoción de la maduración de las células musculares lisas vasculares, la inhibición de la apoptosis de neutrófilos, la activación de los receptores de insulina, el desarrollo de linfocitos T y B, y la reducción de la glucosa en sangre. Por lo tanto, los inhibidores de la NAMPT de molécula pequeña tienen usos potenciales como terapias en una diversidad de enfermedades o afecciones, incluyendo cánceres que implican tumores sólidos y líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de  
30 pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin. Los inhibidores de NAMPT también tienen usos potenciales como terapias para enfermedades o afecciones tales como cáncer, artritis reumatoide, diabetes, aterosclerosis, sepsis o envejecimiento.

35 Rongvaux et al. han demostrado que NAMPT está implicada en la regulación de la viabilidad celular durante el estrés genotóxico u oxidativo y, por lo tanto, los inhibidores de NAMPT pueden ser útiles como tratamientos para la inflamación. Rongvaux, A., et al. *J. Immunol.* 2008, 181, 4685-4695. NAMPT también puede tener efectos sobre la reacción de las células endoteliales a altos niveles de glucosa, estrés oxidativo y el envejecimiento. Por lo tanto, los inhibidores de NAMPT pueden permitir que las células endoteliales proliferantes resistan el estrés oxidativo del  
40 envejecimiento y de glucosa alta, y utilizar productivamente el exceso de glucosa para soportar la longevidad replicativa y la actividad angiogénica.

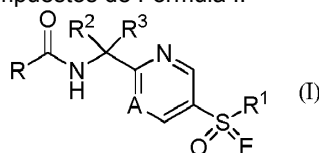
En particular, se ha demostrado que los inhibidores de NAMPT interfieren con la biosíntesis de NAD e inducen la muerte celular apoptótica sin ningún efecto dañino en el ADN o efectos primarios sobre el metabolismo de la energía  
45 celular y, por lo tanto, tienen importantes efectos antitumorales. Por ejemplo, el inhibidor de NAMPT FK866 tiene estos efectos bioquímicos, y también se ha demostrado que reduce los niveles de NAD, induce un retraso en el crecimiento tumoral y mejora la radiosensibilidad tumoral en un modelo de carcinoma mamario de ratón. Véase, por ejemplo, Hasmann M. e I. Schemainda, "FK866, a Highly Specific Noncompetitive Inhibitor of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, Represents a Novel Mechanism for Induction of Tumor Cell Apoptosis", *Cancer Res.*  
50 2003, 63, 7436-7442; Drevs, J. et al., "Antiangiogenic potency of FK866/K22.175, a new inhibitor of intracellular NAD biosynthesis, in murine renal cell carcinoma", *Anticancer Res.* 2003, 23, 4853-4858.

Más recientemente, se ha mostrado otro inhibidor de NAMPT, CHS-828, para inhibir de forma potente el crecimiento celular en un amplio rango de líneas celulares de tumor. Véase Olesen, U.H. et al., "Anticancer agent CHS-828  
55 inhibits cellular synthesis of NAD", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 367, 799-804; Ravand, A. et al., "Phase I study and guanidine kinetics of CHS-828, a guanidine-containing compound, administered orally as a single dose every 3 weeks in solid tumors: an EORTC study", *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 702-707. Tanto FK866 como CHS-828 se encuentran actualmente en ensayos clínicos como tratamientos contra el cáncer.

Aún existe la necesidad de potentes inhibidores de NAMPT con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha encontrado que ciertos derivados de sulfóxidos y sulfonas de piridinilo y pirimidinilo en el contexto de esta invención tienen actividad de modulación de NAMPT.

## 5 RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



10 en la que:

A es CH o N;

E es O o está ausente;

15

R es (a) un heteroarilo bicíclico que comprende uno o más miembros en el anillo de heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S u O, en la que dicho heteroarilo bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi; y en la que uno o más miembros del anillo de N de dicho heteroarilo bicíclico es opcionalmente un N-óxido; o

20

(b) un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico, en la que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi;

25

R<sup>1</sup> es (1) R<sup>m</sup> o -alquilenil-R<sup>m</sup>, donde R<sup>m</sup> es cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico;

30

en la que cada uno de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>x</sup>;

en la que cada R<sup>x</sup> sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

deuterio, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilenil-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo, alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, -S-alquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)alquilo, -C(O)alquil-O-alquilo, -CO<sub>2</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo), -C(O)NH(haloalquilo), -C(O)N(alquil)<sub>2</sub>, -C(O)NH(cicloalquilo), arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi-, cicloalquilo, cicloalquiloxi, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, (heterocicloalquil)alquilo-, (heterocicloalquil)alcoxi-, -C(O)cicloalquilo, -C(O)heterocicloalquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo-, -S(O)-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo, -N(R<sup>c</sup>)-C(O)-alquilo, -N(R<sup>c</sup>)-C(O)-arilo, -N(R<sup>c</sup>)-CO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo), -SO<sub>2</sub>N(alquil)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(cicloalquilo) y -N(H)(SO<sub>2</sub>alquilo), o dos sustituyentes R<sup>x</sup> adyacentes en un grupo R<sup>m</sup> de fenilo o heteroarilo tomados juntos forman metilenodioxo,

35

40

en la que cada uno de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo en R<sup>x</sup> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en deuterio, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, amino, -C(O)alquilo y -CO<sub>2</sub>alquilo;

45

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, o haloalquilo; y

50

R<sup>c</sup> es H, alquilo o arilalquilo-;

(2) alquilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi, -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>, -C(O)alquilo, CO<sub>2</sub>alk -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>, -SOalquilo, -SO<sub>2</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>NR<sup>t</sup>

55

donde R<sup>s</sup> y R<sup>t</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -C(O)alquilo, o -CO<sub>2</sub>alquilo o

(3)

5



en la que R<sup>n</sup> es H, R<sup>m</sup>, -alquilenil-R<sup>m</sup>, hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, o -C(O)R<sup>j</sup>;

10

donde R<sup>m</sup> es como se define en el punto (1) anterior;

R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente H o alquilo, o R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico; y

15

R<sup>j</sup> es un alquilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: deuterio, halo, amino, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterocicloalquilo; o un cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: deuterio, alquilo, halo, amino, hidroxilo y alcoxi; y R<sup>o</sup> es H o R<sup>i</sup>;

20

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y deuterio;

y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I;

25

en la que el compuesto de Fórmula I no es 6-(trifluorometil)-N-((5-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)piridin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida ni (5-bencenosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, cada una comprendiendo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos para su uso en un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección médica mediada por la actividad de NAMPT, que comprende administrar al sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, o que comprende administrar al sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

40

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer, donde el cáncer puede seleccionarse entre leucemia, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer, donde el cáncer puede seleccionarse entre cánceres con tumores sólidos y líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de NAMPT. Por lo tanto, la invención se refiere a los compuestos para su uso en un método para modular la actividad de NAMPT, incluyendo cuando NAMPT está en un sujeto, que comprende exponer NAMPT a

una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a métodos para elaborar compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones de los compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de la invención, el compuesto de Fórmula I es un compuesto seleccionado entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación, o es una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA Y REALIZACIONES PARTICULARES

Con fines de brevedad, las divulgaciones de las publicaciones citadas en esta memoria descriptiva, incluyendo las patentes y solicitudes de patente, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

La mayor parte de los nombres químicos se generaron usando la nomenclatura de la IUPAC en el presente documento. Algunos nombres químicos se generaron usando diferentes nomenclaturas o nombres alternativos o comerciales conocidos en la técnica. En caso de conflicto entre nombres y estructuras, prevalecen las estructuras.

#### Definiciones generales

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de esta divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados. Si falta una definición, tiene prioridad la definición convencional como se conoce por un experto en la técnica. Si una definición proporcionada en el presente documento entra en conflicto o es diferente de una definición proporcionada en cualquier publicación mencionada, la definición proporcionada en el presente documento tiene prioridad.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto y no limitante.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, si el término "aproximadamente" se usa de forma explícita, cada cantidad dada en el presente documento pretende hacer referencia al valor dado real, y también pretende hacer referencia a la aproximación a tal valor dado que se podrá inferir de forma razonable en base al experto en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Cuando un rendimiento se da como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podrá obtener en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

#### Definiciones químicas

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, y similares, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, representa un grupo amino como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino se reemplaza por un grupo alquilo como se define en el presente documento. Los grupos aminoalquilo pueden definirse por la siguiente fórmula general -NH-

alquilo. Esta fórmula general incluye grupos de las siguientes fórmulas generales: -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero sin limitación aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo.

5 El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, representa un grupo amino como se define en el presente documento, en el que dos átomos de hidrógeno del grupo amino se reemplazan por grupos alquilo como se define en el presente documento. Los grupos diaminoalquilo pueden definirse por la siguiente fórmula general -N(alquilo)<sub>2</sub>, en la que los grupos alquilo pueden ser iguales o pueden ser diferentes y pueden seleccionarse entre alquilos como se define en el presente documento, por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo divalente.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, incluye -O-(alquilo), en el que alquilo se ha definido anteriormente.

15 Como se usa en el presente documento, "alcoxialquilo" significa -(alquilenil)-O-(alquilo), en el que cada "alquilo" es independientemente un grupo alquilo definido anteriormente.

20 Como se usa en el presente documento, un "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces en el mismo y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, etilenilo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "alquenilo inferior" significa un alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces en el mismo y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, 4-butil-2-hexinilo, y similares.

30 El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.

"Ariilo" significa un grupo aromático mono, bi o tricíclico, en el que todos los anillos del grupo son aromáticos. Para los sistemas bi o tricíclicos, los anillos aromáticos individuales están condensados entre sí. Los grupos ariilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftaleno y antraceno.

35 "Ariiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(ariilo), en el que ariilo se define como anteriormente.

40 "Ariilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -(alquilenil)-(ariilo), en el que alquilenilo y ariilo son como se han definido anteriormente. Los ariilalquilos ejemplares comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos ariilalquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo.

"Ariilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(alquilenil)-ariilo, en el que alquilenilo y ariilo son como se han definido anteriormente.

45 El término "ciano", como se usa en el presente documento, significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace.

50 El término "cianoalquilo" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo ciano (-CN). La porción alquilo del grupo cianoalquilo proporciona el punto de conexión al resto de la molécula.

El término "deuterio", como se usa en el presente documento, significa un isótopo estable de hidrógeno que tiene un protón y un neutrón.

55 El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo. En algunas realizaciones, halo es cloro, flúor o bromo. El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o mas, por

ejemplo, uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por un átomo de halógeno, por ejemplo flúor, bromo, o cloro, en particular flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, monofluoro-, difluoro-, o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo, o bromoetilo o cloroetilo. De forma análoga, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más, por ejemplo uno, dos o tres átomos de flúor.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(haloalquilo) en el que haloalquilo se define como anteriormente. Los grupos ejemplares haloalcoxi son bromoetoxi, cloroetoxi, 10 trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

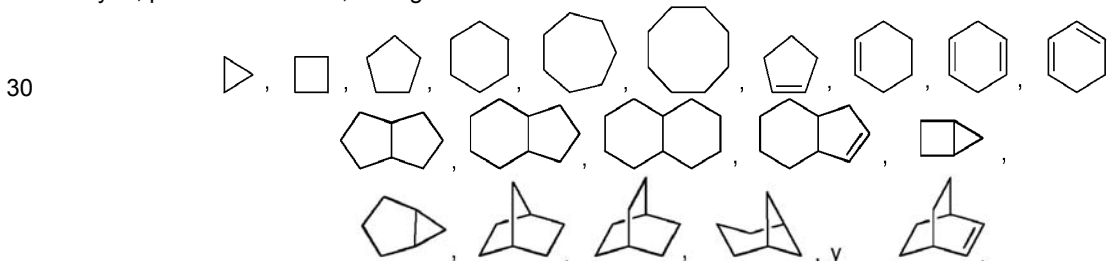
El término "hidroxi" significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" representa un grupo alquilo que está sustituido con al menos un grupo hidroxi, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxi. La porción alquilo del grupo hidroxialquilo proporciona el punto de conexión al resto de una molécula. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxiisopropilo, 1,4-dihidroxibutilo, y similares.

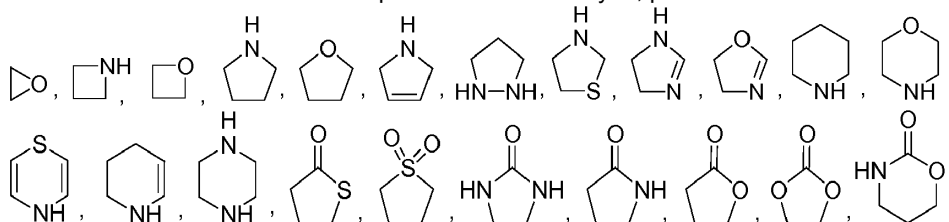
El término "metilenodioxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo funcional con la fórmula estructural -O-CH<sub>2</sub>-O- que se conecta a la molécula por dos enlaces químicos a través de los oxígenos.

El término "oxo" significa un grupo =O y puede estar unido a un átomo de carbono o un átomo de azufre. El término "N-óxido" se refiere a la forma oxidada de un átomo de nitrógeno.

25 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado, policíclico puenteado, o espiro policíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono en el anillo. Una categoría no limitante de grupos cicloalquilo son carbociclos saturados o parcialmente saturados, monocíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los siguientes restos:



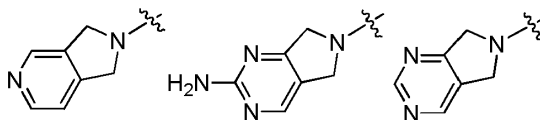
"Heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura anular monocíclica, o 35 policíclica condensada, puenteada o espiro que está saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 12 átomos en el anillo seleccionados entre átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre miembros del anillo de carbono o azufre. Los grupos Heterocicloalquilo también incluyen anillos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos como miembros del anillo, de los cuales 1, 2 o 3 miembros en el anillo se seleccionan entre N, S u O, y el resto son 40 átomos de carbono. Un heterocicloalquilo "unido a nitrógeno" está unido al resto precursor a través de un átomo de nitrógeno en el anillo. Un heterocicloalquilo "unido a carbono" está unido al resto precursor a través de un átomo de carbono en el anillo. Las entidades heterocicloalquilo ilustrativas incluyen, pero sin limitación:







La expresión "anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico, en el que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con amino" incluye, pero sin limitación, los siguientes grupos:



5

Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse las especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

10

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes adecuados. Como se usa en el presente documento, la expresión "sin sustituir" significa que el grupo especificado no lleva ningún sustituyente. Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por el número especificado de sustituyentes. Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, la sustitución pretende producirse en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

15

Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más sustituyentes" representa de una al número máximo posible de sustituciones que pueden producirse en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En una cierta realización, uno o más sustituyentes significa 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. En otra realización, uno o más sustituyentes significa 1, 2 o 3 sustituyentes.

20

Cualquier átomo que se represente en el presente documento con una valencia no satisfecha se asume que tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer la valencia del átomo.

25

Cuando cualquier variable (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, heteroarilo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>n</sup>) aparece en más de un lugar en cualquier fórmula o descripción proporcionada en el presente documento, la definición de esa variable en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente.

30

Los intervalos numéricos, como se usan en el presente documento, pretenden incluir números enteros secuenciales. Por ejemplo, un intervalo expresado como "de 0 a 4" o "0-4" incluye 0, 1, 2, 3 y 4.

Cuando se muestra un resto multifuncional, el punto de unión al núcleo se indica por una línea o guión. Por ejemplo, ariloxi- se refiere a un resto en el que un átomo de oxígeno es el punto de unión a la molécula núcleo mientras que arilo está unido al átomo de oxígeno.

35

#### Definiciones adicionales

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mamíferos: seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. En una realización de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

40

45

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

El término "inhibidor" se refiere a una molécula, tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático, o una hormona que bloquea o interfiere de otro modo con una actividad biológica particular.

50

El término "modulador" se refiere a una molécula, tal como un compuesto de la presente invención, que aumenta o disminuye, o afecta de otro modo a la actividad de una enzima o proteína dada.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Este resultado puede ser la reducción y/o alivio de los

55

signos, síntomas o causas de una enfermedad o afección médica, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para un uso terapéutico es la cantidad de un compuesto, o de una composición que comprende el compuesto, que se requiere para proporcionar un cambio clínicamente pertinente en una patología, síntoma o afección médica. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la técnica usando experimentos de rutina. Por lo tanto, la expresión "cantidad eficaz" se refiere generalmente a la cantidad para la que la sustancia activa tiene un efecto terapéuticamente deseado.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto tratamiento "preventivo" como "curativo". El tratamiento "preventivo" pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad, o una afección médica, la supresión de los síntomas que puedan aparecer, o la reducción del riesgo de desarrollo o reaparición de una enfermedad o síntoma. El tratamiento "curativo" incluye la reducción de la gravedad o la supresión del empeoramiento de una enfermedad, síntoma o afección existente. Por lo tanto, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existentes, prevenir que aparezcan síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

#### Descripciones químicas adicionales

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. Por ejemplo, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros, incluyendo isómeros, enantiómeros y diastereómeros ópticos, de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros, o como atropisómeros. Todas estas formas isoméricas, y mezclas de las mismas, se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas tautoméricas o atropisoméricas, y mezclas de las mismas.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher, o formación de una mezcla de sales diastereoméricas), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando o desalando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Los centros quirales de compuestos de la presente invención pueden designarse como "R" o "S" como se define por las IUPAC 1974 Recommendations.

Los compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, que también están dentro del alcance de esta invención. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un ácido libre o base de un compuesto de Fórmula I que no es tóxica, es fisiológicamente tolerable, es compatible con la composición farmacéutica en la que se formula, y es adecuada de otro modo para la formulación y/o administración a un sujeto. La referencia a un compuesto en el presente documento se entiende que incluye referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a menos que se indique otra cosa.

Las sales de compuestos incluyen sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto dado contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un experto en la técnica reconocerá que el compuesto puede existir como un zwitterión ("sal interna"); dichas sales se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Las sales de los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de un ácido adecuado o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato,

- pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato ("mesilato"), etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.
- 10 Las sales de adición de ácidos incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares.
- 15 Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Además, se analizan ácidos y bases que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos, por ejemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, MD, disponible en la FDA). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Además, cualquier compuesto descrito en el presente documento pretende referirse a cualquier forma no solvatada, o un hidrato, solvato, o polimorfo de tal compuesto, y mezclas del mismo, incluso si tales formas no se enumeran de forma explícita. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos de fase en solución como aislables. Los solvatos adecuados incluyen los formados con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos.

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. Se conocen en general métodos para la preparación de solvatos. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004), describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. Las preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos, y similares se describen por E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico y no limitante implica disolver el compuesto de la invención en cantidades adecuadas de disolvente (disolvente orgánico o agua o una mezcla de los mismos) a un valor superior a temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que se aislen entonces por métodos estándar. Las técnicas analíticas, tal como, por ejemplo, espectroscopía infrarroja, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

La divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, y a métodos de tratamiento que emplean tales profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al llevarse al pH fisiológico, se convierte en el compuesto de Fórmula I). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, que es biológicamente tolerable, y de otro modo adecuado para la formulación y/o administración al sujeto. Los

procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, 5 que también se consideran como parte de la invención. Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo 10 opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub> o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono- o derivado de fosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse adicionalmente, por ejemplo, por un alcohol C<sub>1-20</sub> o derivado reactivo de los mismos, o por un 2,3-diacil (C<sub>6-24</sub>) glicerol. Se proporciona un análisis adicional de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel 15 Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo de ácido con un grupo tal como, 20 por ejemplo, alquilo (C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>), alcanoiloximetilo (C<sub>2-C<sub>12</sub></sub>), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxi-carboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma- 25 butirólacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C<sub>1-C<sub>2</sub></sub>)-alquilo (C<sub>2-C<sub>3</sub></sub>) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C<sub>1-C<sub>2</sub></sub>), N,N-dialquilcarbamoil (C<sub>1-C<sub>2</sub></sub>)-alquilo (C<sub>1-C<sub>2</sub></sub>) y piperidino-, pirrolidino- o morfolina alquilo (C<sub>2-C<sub>3</sub></sub>), y similares.

De forma análoga, si un compuesto de Fórmula I contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede formarse por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo, tal como, por ejemplo, 30 alcanoiloximetilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), 1-(alcanoiloxi (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), N-alcoxicarbonilaminometilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), succinilo, alcanoil (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), α-aminoalcanilo (C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>), arilalilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil- α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(Oalquilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>))<sub>2</sub> o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares. 35

Si un compuesto de Fórmula I incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo, tal como, por ejemplo, R<sup>n</sup>-carbonilo, R<sup>n</sup>O-carbonilo, NR<sup>n</sup>R<sup>m</sup>-carbonilo, donde cada uno de R<sup>n</sup> y R<sup>m</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>), cicloalquilo (C<sub>3-C<sub>7</sub></sub>), bencilo, o R<sup>n</sup>-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> en la que Y<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>) o 40 bencilo, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> en la que Y<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>) e Y<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), carboxialquilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), aminoalquilo (C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> en la que Y<sup>4</sup> es H o metilo e Y<sup>5</sup> es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

La presente divulgación también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula I, y 45 usos de tales metabolitos en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 50 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras 55 representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>Cl, y <sup>125</sup>I, respectivamente. Dichos compuestos marcados con isótopos son útiles en los estudios metabólicos (por ejemplo con <sup>14</sup>C), estudios de

la cinética de una reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como, tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármacos o sustratos, o en tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede ser particularmente adecuado para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación. Los compuestos marcados con isótopo de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible para un reactivo no marcado con isótopos.

El uso de los términos "sal", "solvato", "polimorfo", "profármaco", y similares, con respecto a los compuestos descritos en el presente documento pretenden aplicarse igualmente a las formas de sal, solvato, polimorfo y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, atropisómeros y racematos de los compuestos de la invención.

Compuestos de la invención

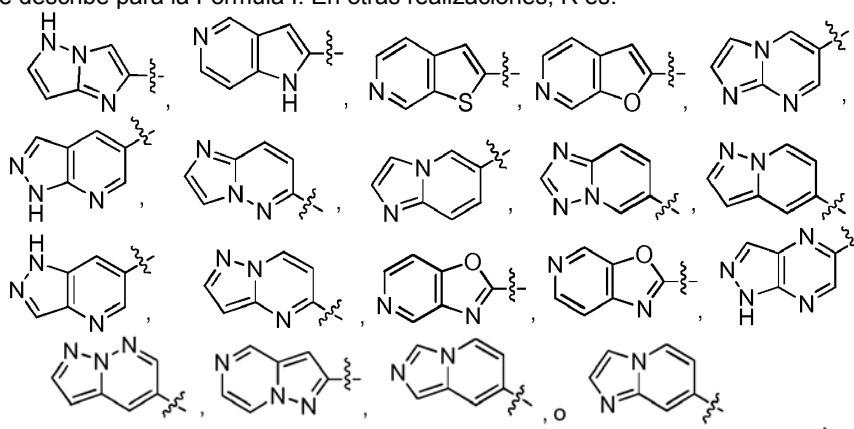
En algunas realizaciones de Fórmula I, A es CH. En otras realizaciones, A es N.

20

En algunas realizaciones de Fórmula I, E es O. En otras realizaciones, E está ausente.

En algunas realizaciones, R es un heteroarilo bicíclico sin sustituir o sustituido como se define para la Fórmula I. En algunas realizaciones, el heteroarilo bicíclico tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo de 8 o 9 miembros, sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R es:

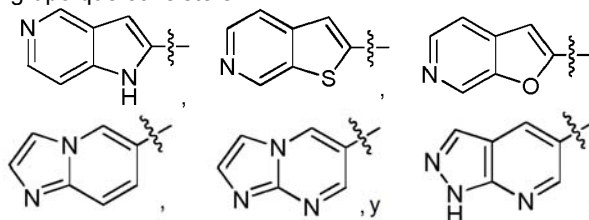
25



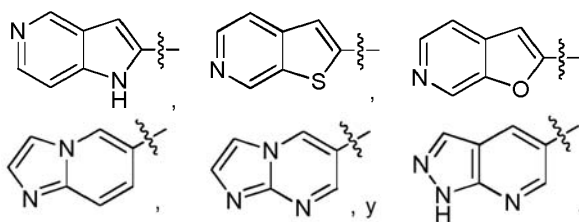
30

cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R es un heteroarilo bicíclico seleccionado entre el grupo que consiste en:

35

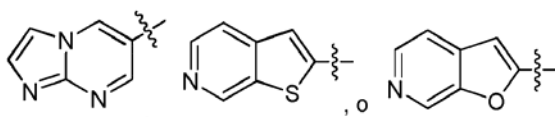


cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R se selecciona entre el grupo que consiste en:



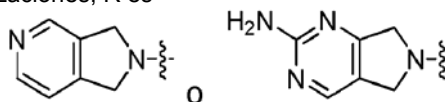
En otras realizaciones, R es

5

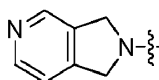


En otras realizaciones, R es un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros, como se define en la Fórmula I. En otras realizaciones, R es

10



Aún en otras realizaciones, R es



15 En otras realizaciones, R está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino y halo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es R<sup>m</sup>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es -alquilenil-R<sup>m</sup>.

20 En algunas realizaciones, R<sup>m</sup> es cicloalquilo, sin sustituir o sustituido como se indica para la Fórmula I. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones, el cicloalquilo es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>m</sup> es un heterocicloalquilo, sin sustituir o sustituido como se indica para la Fórmula I. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, oxetano, tetra-hidrofuranilo, o tetrahidropirano. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo es 1-piperidino, 4-piperidino o piperazino. Aún en otras realizaciones, el heterocicloalquilo es 4-piperidino. En ciertas realizaciones, el heterocicloalquilo está sin sustituir. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con un grupo alquilo, -C(O)alquilo, -C(O)alquil-O-alquil-CO<sub>2</sub>alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. En otras realizaciones, R<sup>m</sup> es heterocicloalquilo sustituido con un grupo oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano o pirrolidino.

En otras realizaciones, R<sup>m</sup> es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R<sup>m</sup> es fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo o pirazinilo, cada uno sin sustituir o sustituido como se indica para la Fórmula I. En otras realizaciones, R<sup>m</sup> es pirazolilo o piridinilo, cada uno sin sustituir o sustituido como se indica para la Fórmula I. Aún en otras realizaciones, R<sup>m</sup> es fenilo, sin sustituir o sustituido como se indica para la Fórmula I.

En algunas realizaciones, el grupo R<sup>m</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>x</sup>, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, amino, di(alquil)-amino, alquilamino, monofluoroalquilo, trifluoroalquilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, acetilo, propionilo, butirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, carboxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metilamido, etilamido, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, tetrahidropirano, morfolino, piperazino, piridinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirimidinilo y fenilo, cada uno sustituido o sin sustituir como se indica en la Fórmula I. Aún en realizaciones adicionales, el grupo R<sup>m</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup>, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi,

45

morfolinilo, 4-metil-piperazinilo, piperidinilo, metoxi, ciano, acetilo, etilamido, metilsulfonilo, etilsulfonilo, ciano, cloro, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butirilo, oxetanilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo y 1-(3-oxetanil)-piperidin-4-ilo.

5 En otras realizaciones, R<sup>m</sup> es fenilo, sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R<sup>x</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, morfolinilo, 4-metil-piperazinilo, metoxi, ciano, etilamido, metilsulfonilo o etilsulfonilo. En otras realizaciones, R<sup>m</sup> es fenilo, sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R<sup>x</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, morfolinilo y 4-metil-piperazinilo.

10

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es un alquilo, sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilo, metoxicarbonilo, amido y metilsulfonilo.

15

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>n</sup>)R<sup>o</sup>. En tales realizaciones, R<sup>n</sup> es R<sup>m</sup> o -alquilenil-R<sup>m</sup>, donde R<sup>m</sup> es como se ha descrito anteriormente. En otras realizaciones, R<sup>n</sup> es hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, o -C(O)R<sup>i</sup>, donde R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente H o alquilo, y R<sup>i</sup> es hidroximetilo, cicloalquilo, piperidinilo o fenilo. En algunas realizaciones, R<sup>o</sup> es H o alquilo.

20

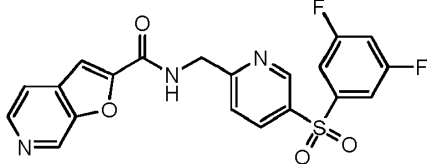
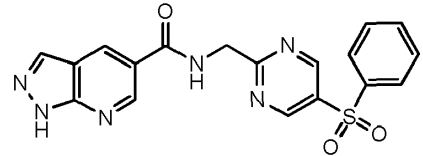
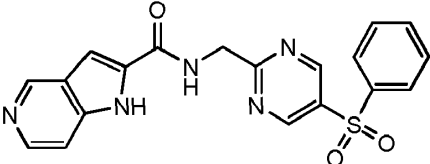
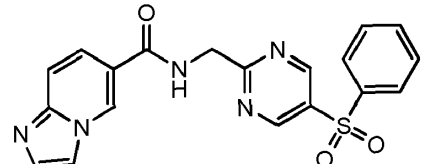
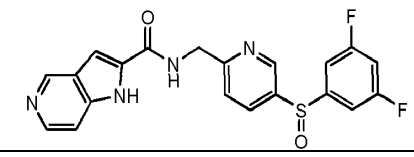
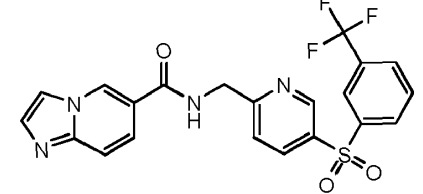
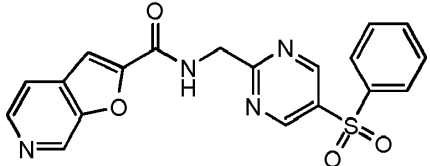
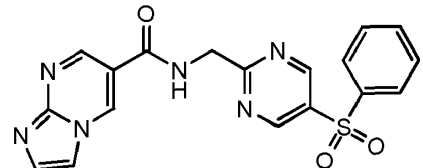
En algunas realizaciones, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es deuterio y el otro es H. En otras realizaciones, tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son H.

En algunas realizaciones, cada alquilo o alquileno que se ha descrito anteriormente es independientemente un alquilo C<sub>1-10</sub>. En otras realizaciones, cada alquilo o alquileno en la Fórmula I es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub>.

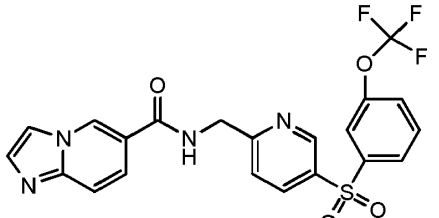
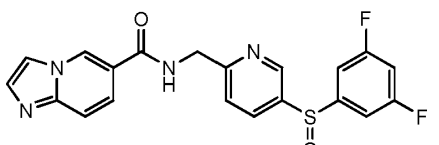
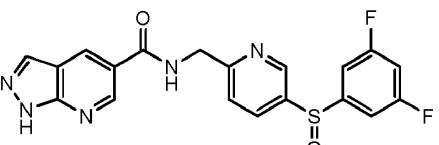
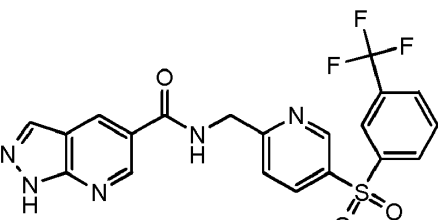
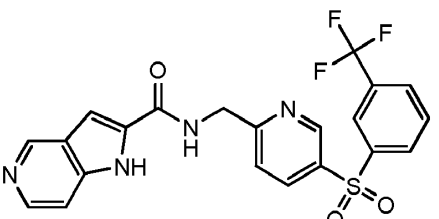
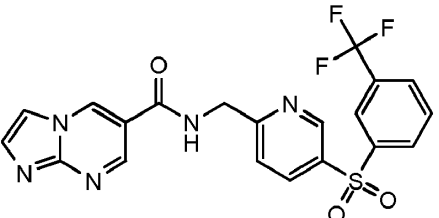
25 Aún en otras realizaciones, cada alquilo o alquileno en la Fórmula I es independientemente un alquilo C<sub>1-4</sub>.

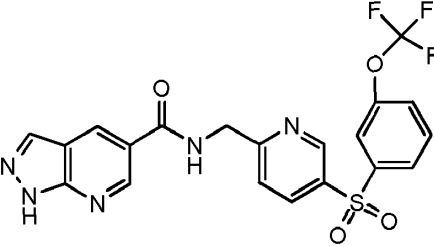
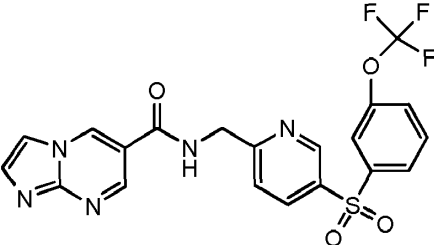
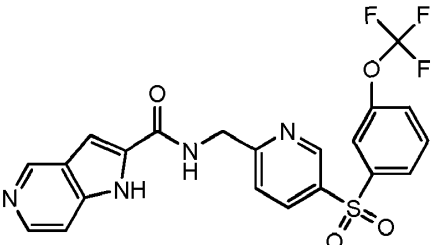
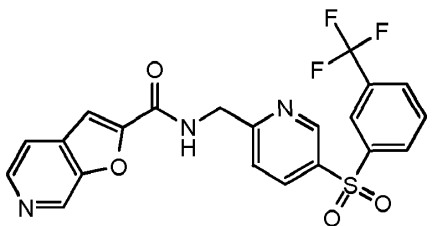
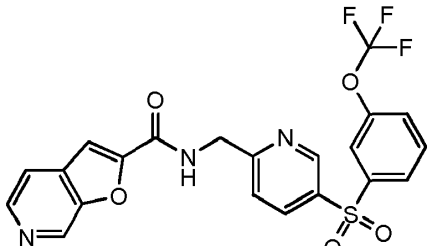
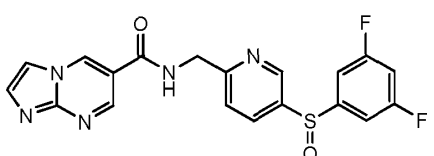
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se elige entre la siguiente tabla:

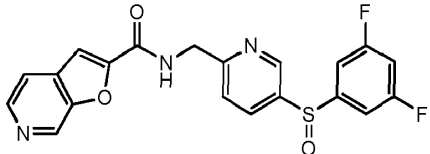
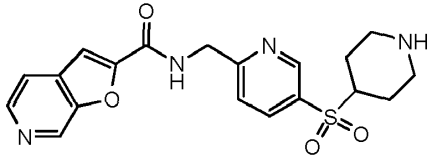
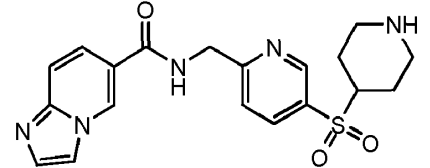
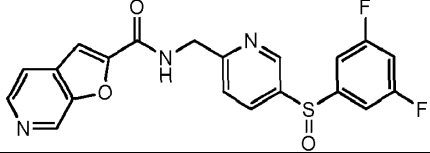
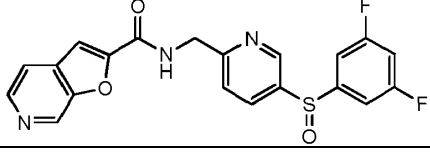
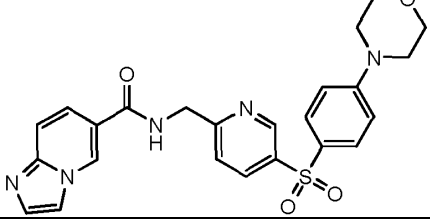
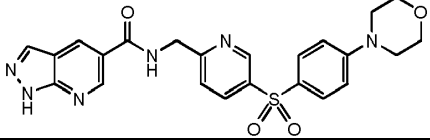
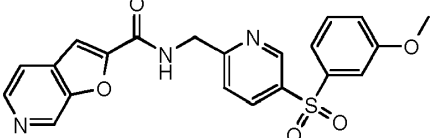
Ej.	Estructura	Nombre
1		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
2		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico
3		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico
4		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico


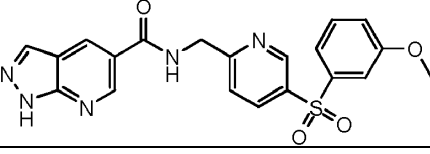
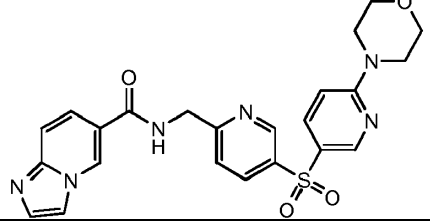
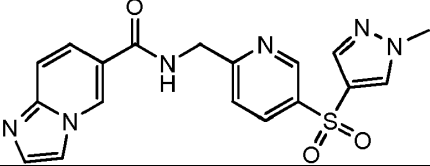
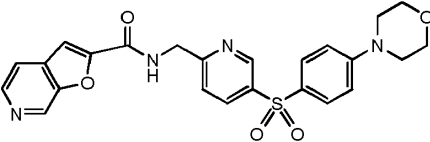
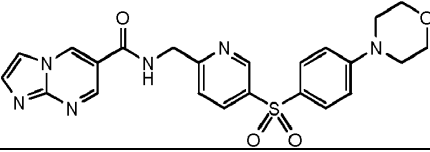
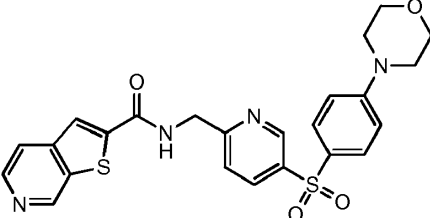
Ej.	Estructura	Nombre
5		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
6		(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
7		(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-carboxílico
8		(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
9		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (racémica)
10		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
11		(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
12		(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico

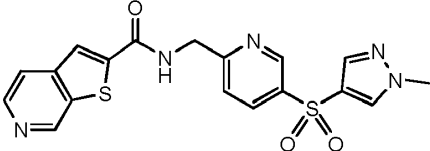
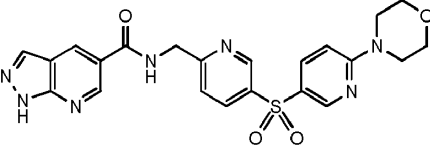
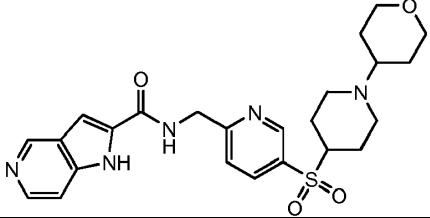
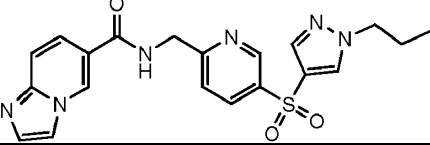
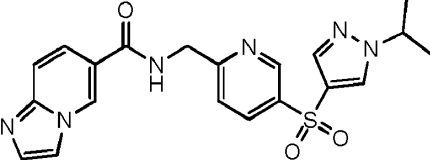
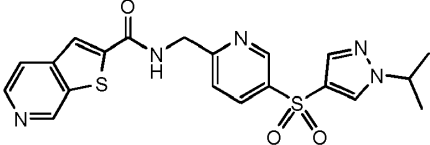
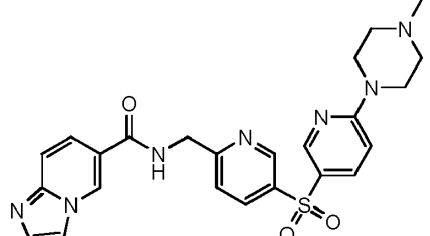


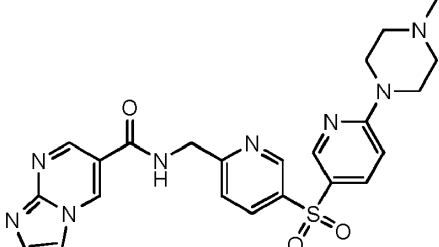
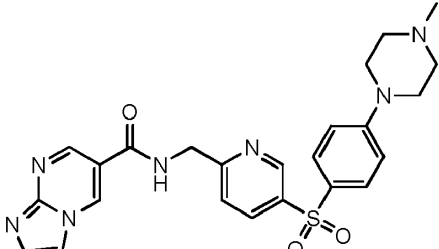
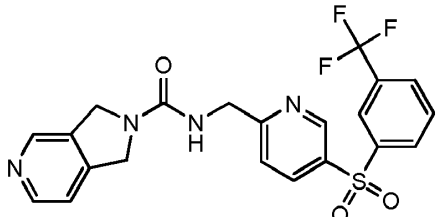
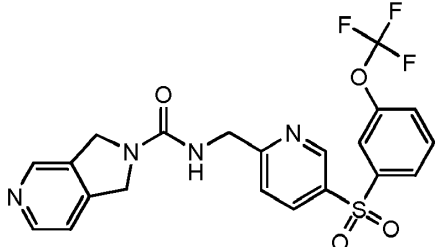
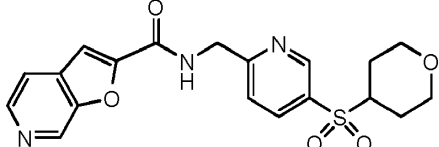
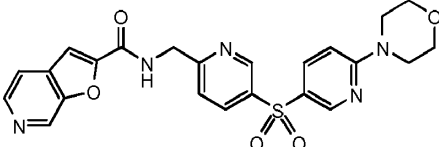
Ej.	Estructura	Nombre
13		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
14		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica)
15		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (racémica)
16		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
17		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico
18		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico

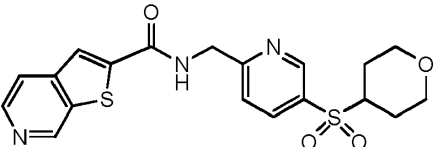
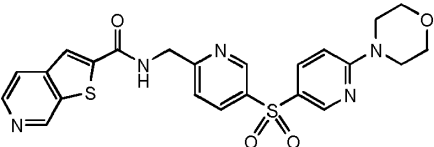
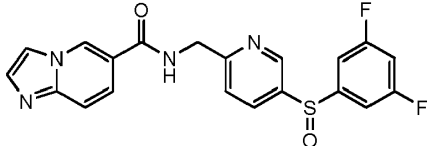
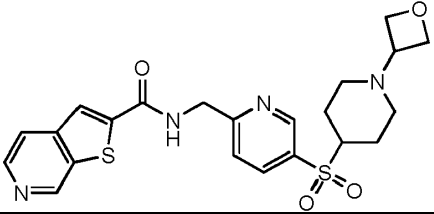
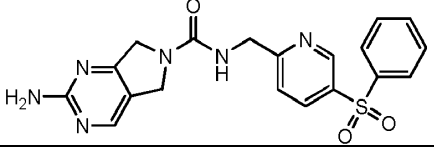
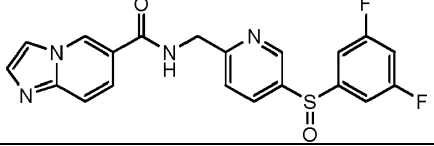
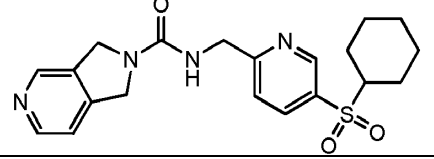
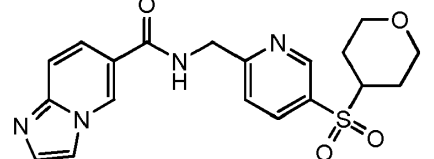
Ej.	Estructura	Nombre
19		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
20		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico
21		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico
22		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
23		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
24		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico (racémica)

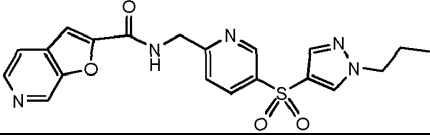
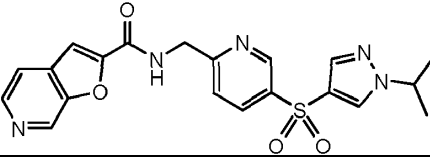
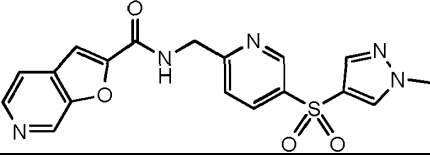
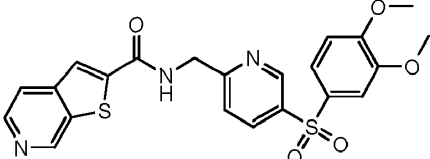
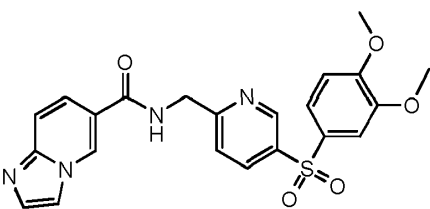
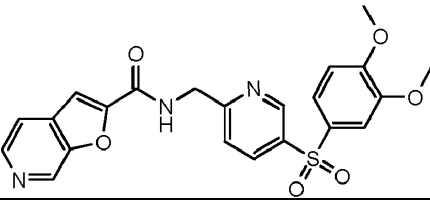
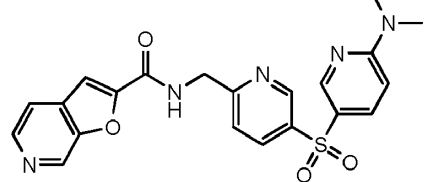
Ej.	Estructura	Nombre
25		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica)
26		[5-(Piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
27		[5-(Piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
28		[5-(3,5-difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (estereoisómero 1)
29		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (estereoisómero 2)
30		[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
31		[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
32		[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Ej.	Estructura	Nombre
33		[5-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico
34		[5-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
35		[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
36		[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
37		[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
38		[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico
39		[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Ej.	Estructura	Nombre
40		[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
41		[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
42		{5-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico
43		[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
44		[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
45		[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
46		{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

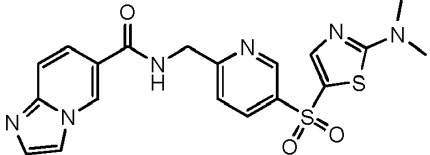
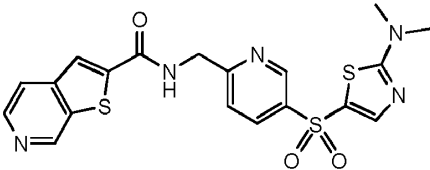
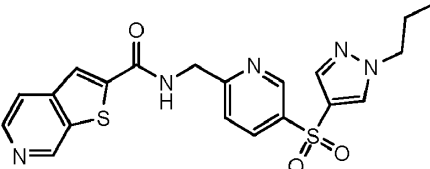
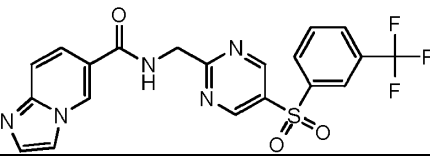
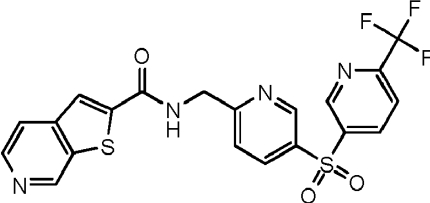
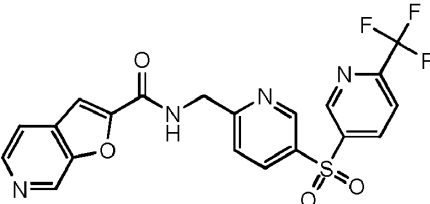
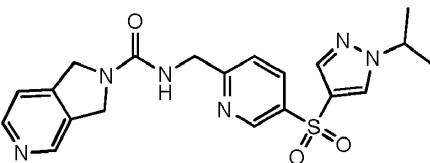
Ej.	Estructura	Nombre
47		<p>{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico</p>
48		<p>{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico</p>
49		<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico</p>
50		<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico</p>
51		<p>[5-(Tetrahidro-piran-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico</p>
52		<p>[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico</p>

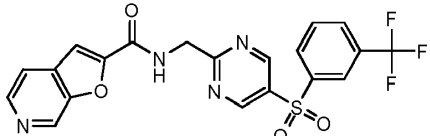
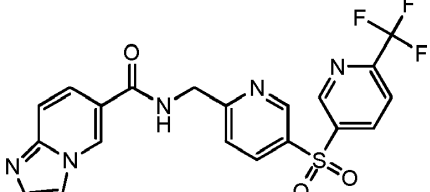
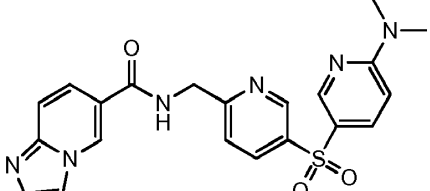
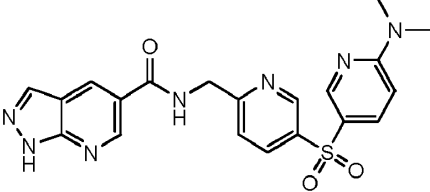
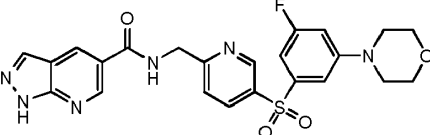
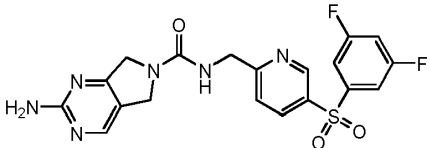
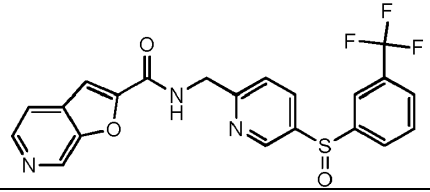
Ej.	Estructura	Nombre
53		[5-(Tetrahydro-piran-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
54		[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
55		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica)
56		[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
57		(5-Bencenosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico
58		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica)
59		(5-Ciclohexanosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico
60		[5-(Tetrahydro-piran-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

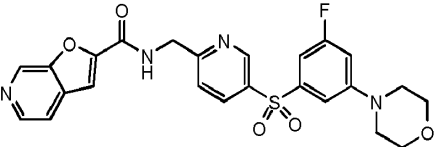
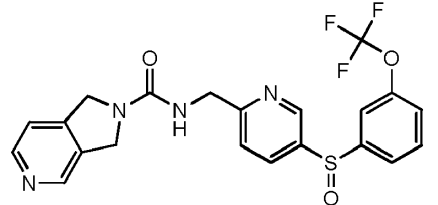
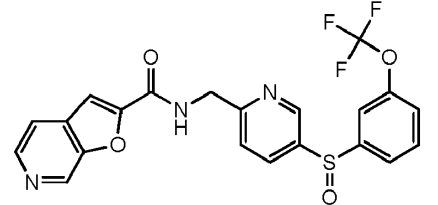
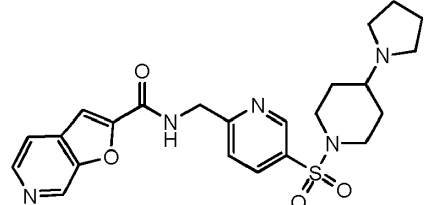
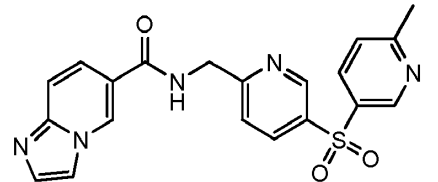
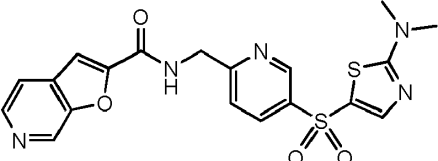
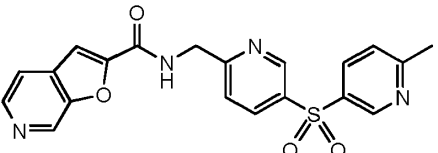
Ej.	Estructura	Nombre
61		[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
62		[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
63		[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
64		[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
65		[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
66		[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
67		[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

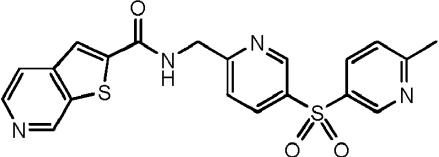
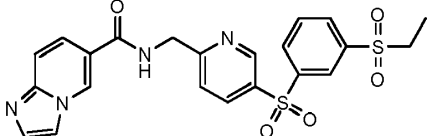
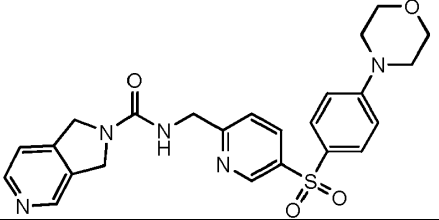
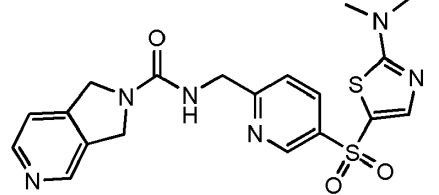
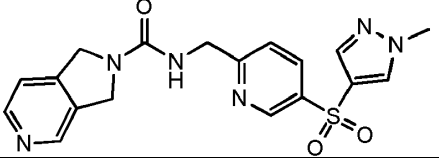
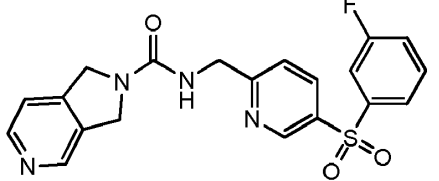
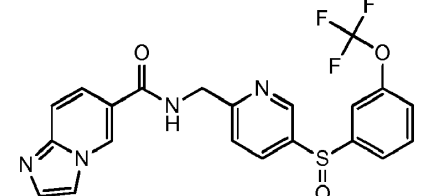


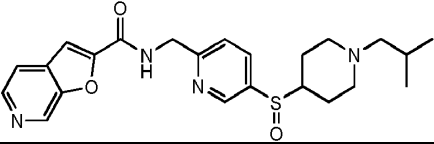
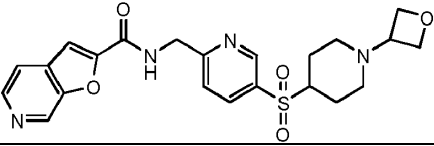

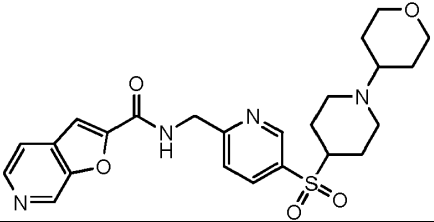
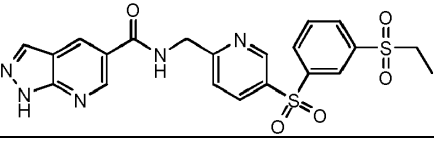
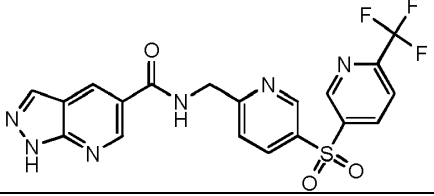
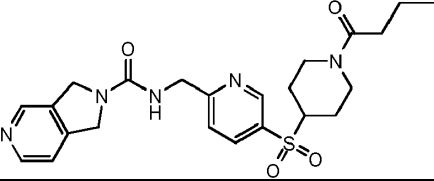
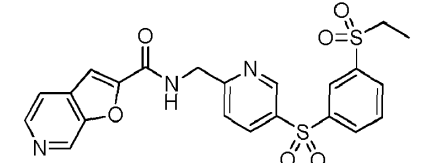
Ej.	Estructura	Nombre
68		<p>{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico</p>
69		<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico</p>
70		<p>[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico</p>
71		<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico</p>
72		<p>{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico</p>
73		<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico</p>

Ej.	Estructura	Nombre
74		[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
75		[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
76		[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
77		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-pirimidin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
78		[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
79		[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
80		[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico

Ej.	Estructura	Nombre
81		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-pirimidin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
82		[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
83		[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
84		[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
85		[5-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
86		[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico
87		[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica)

Ej.	Estructura	Nombre
88		[5-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
89		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico (racémica)
90		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica)
91		[5-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
92		[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
93		[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
94		[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

Ej.	Estructura	Nombre
95		[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
96		[5-(3-Etanosulfonyl-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
97		[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico
98		[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico
99		[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico
100		[5-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico
101		[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica)

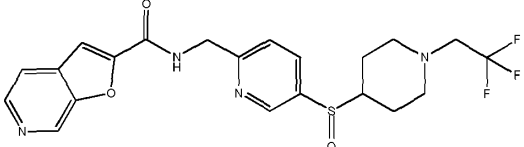
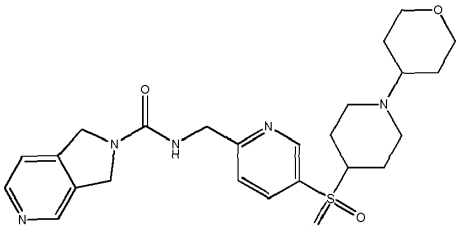
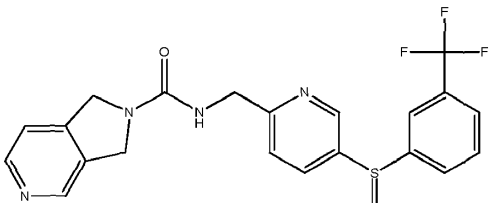
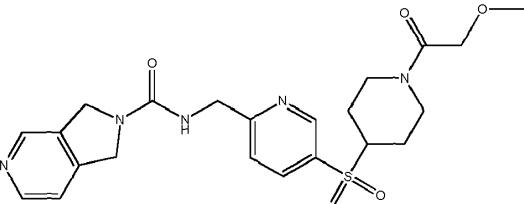
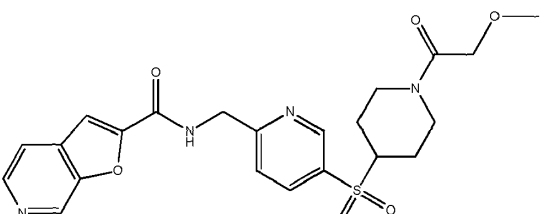
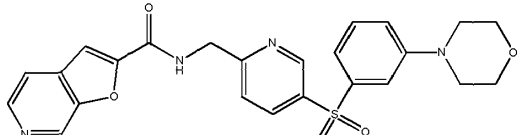
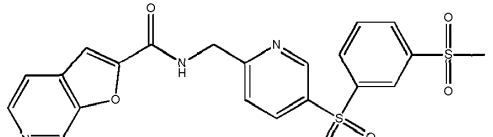
Ej.	Estructura	Nombre
102		[5-(1-Isobutil-piperidin-4-sulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica)
103		[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
104		[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-carboxílico
105		{5-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonyl]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico
106		[5-(3-Etanosulfonyl-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
107		[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
108		[5-(1-Butiril-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-carboxílico
109		N-[[5-(3-etilsulfonylifenil)sulfinil-2-piridinil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre
110		N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
111		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida
112		N-[[5-[(3,5-dimetoxifenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
113		N-[[5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
114		N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida

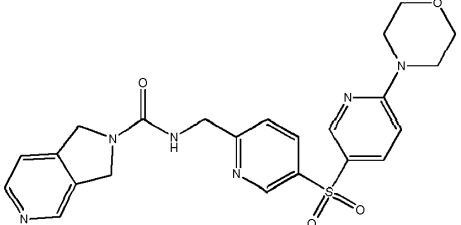
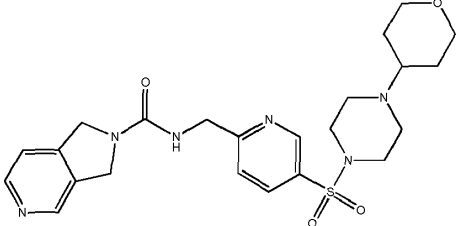
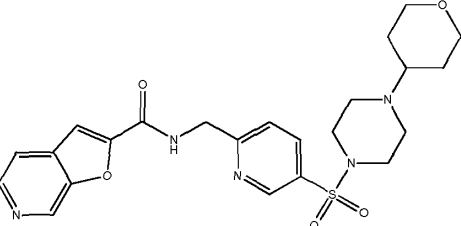
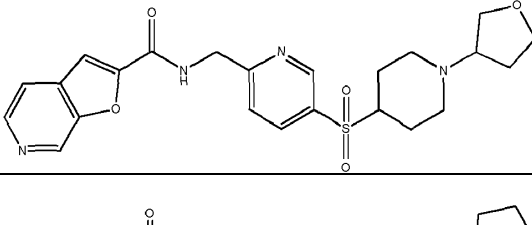
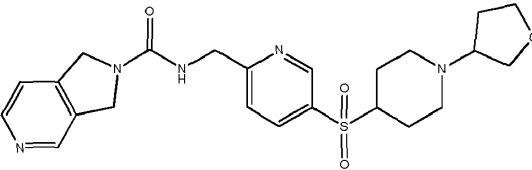
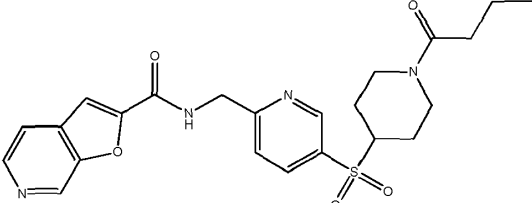
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de los mismos.

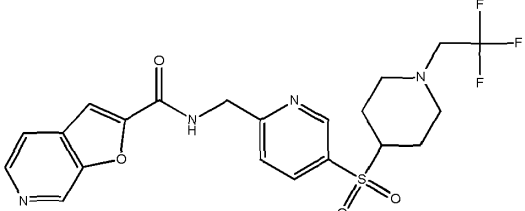
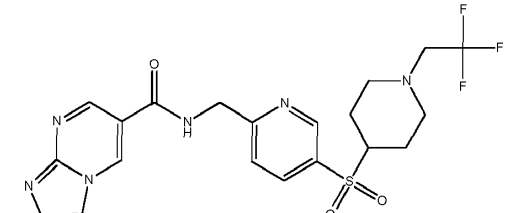
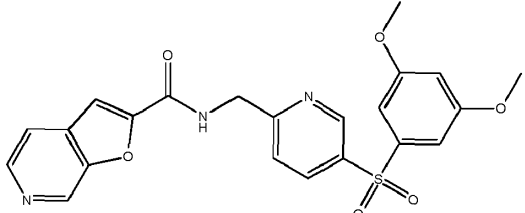
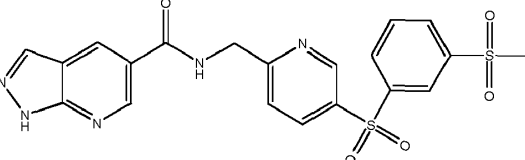
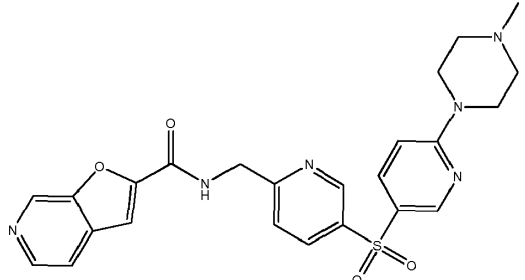
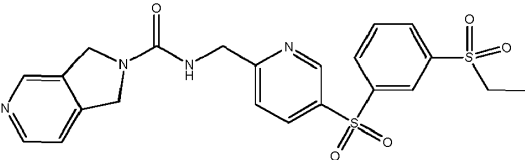
En ciertas otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I se elige entre la siguiente tabla:

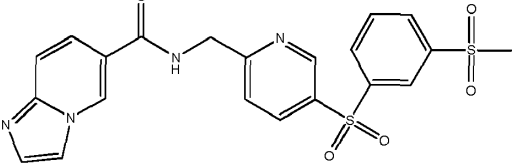
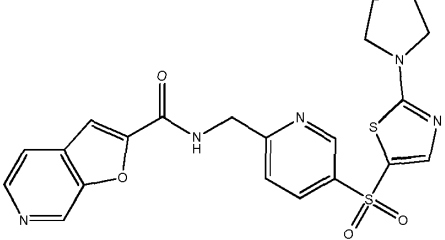
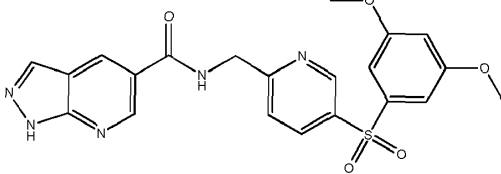
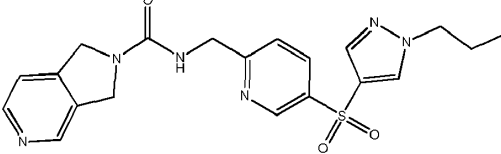
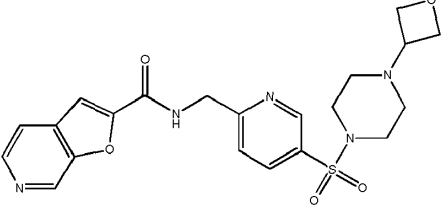
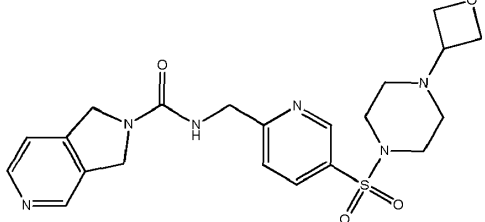
Ej.	Estructura	Nombre
115		N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
116		N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
117		N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

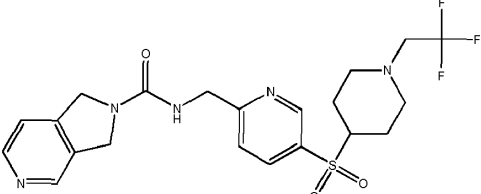
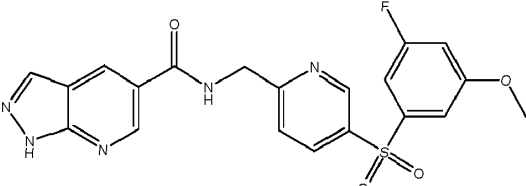
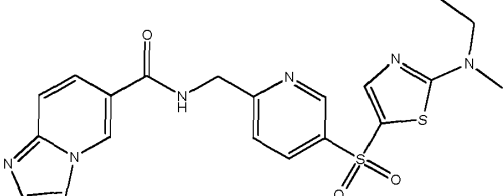
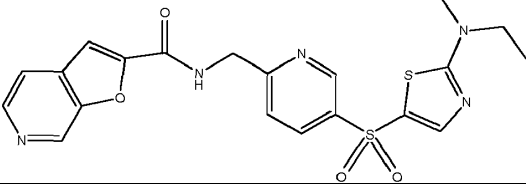
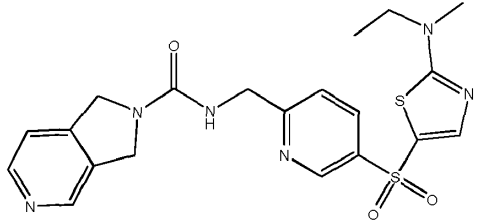
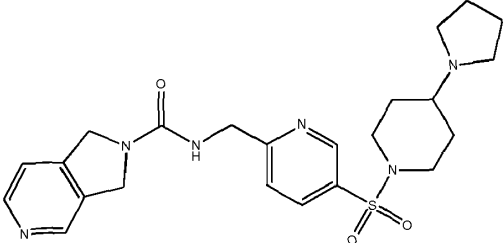
Ej.	Estructura	Nombre
118		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfinil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
119		N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfinil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
120		N-[[5-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
121		N-[[5-[[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidil]sulfinil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
122		N-[[5-[[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidil]sulfinil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
123		N-[[5-(3-morfolinofenil)sulfinil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
124		N-[[5-(3-metilsulfinilfenil)sulfinil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida



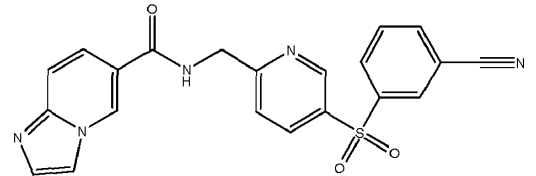
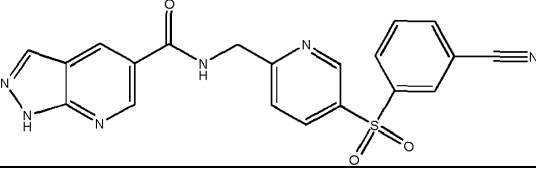
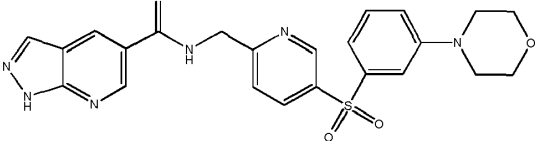
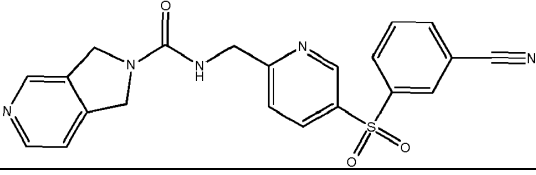
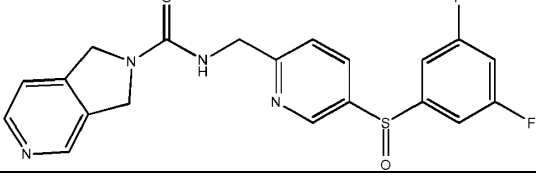
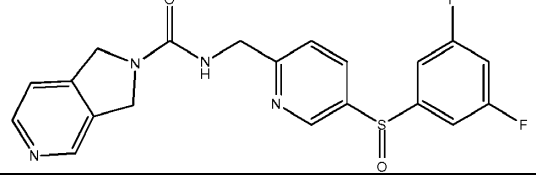
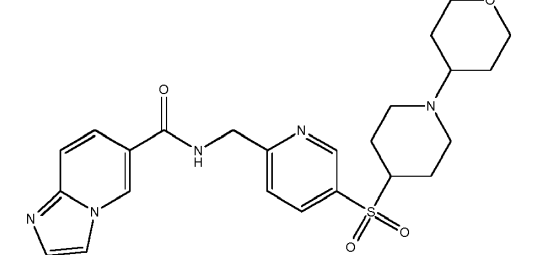
Ej.	Estructura	Nombre
125		<p>N-[[5-[(6-morfolino-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
126		<p>N-[[5-(4-tetrahidropiran-4-iliperazin-1-il)sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
127		<p>N-[[5-(4-tetrahidropiran-4-ilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
128		<p>N-[[5-[(1-tetrahidrofurano-3-il-4-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
129		<p>N-[[5-[(1-tetrahidrofurano-3-il-4-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
130		<p>N-[[5-[(1-butanoil-4-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

Ej.	Estructura	Nombre
131		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
132		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida
133		N-[[5-(3,5-dimetoxifenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
134		N-[[5-(3-metilsulfonilfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
135		N-[[5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
136		N-[[5-(3-etilsulfonilfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida

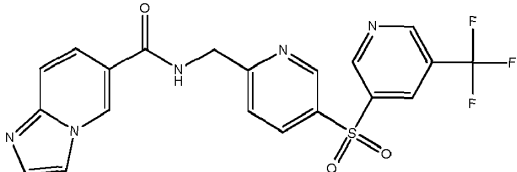
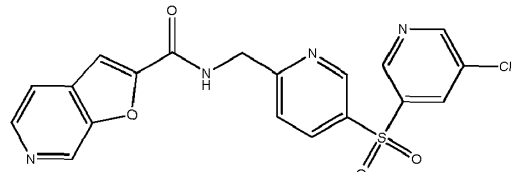
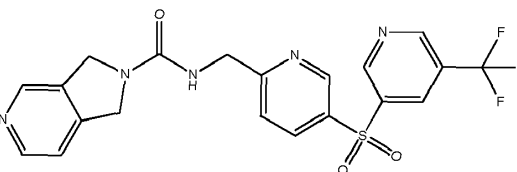
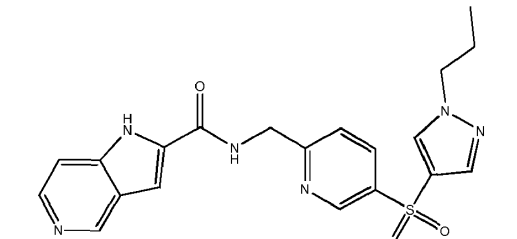
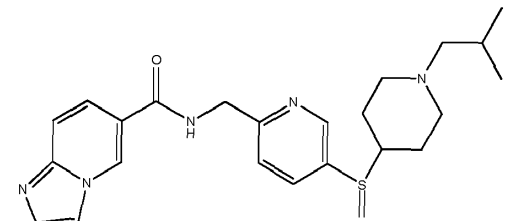
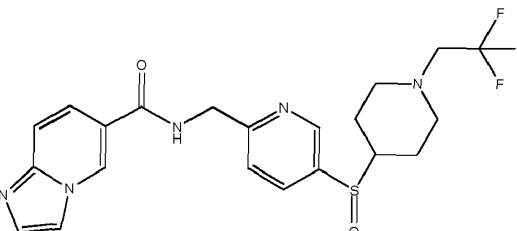
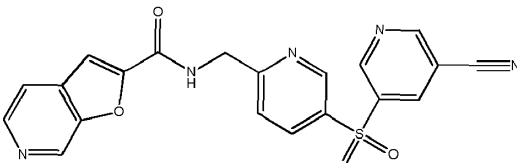
Ej.	Estructura	Nombre
137		N-[[5-(3-metil-sulfonilfenil)sulfonil-2-piridil]metil]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
138		N-[[5-(2-pirrolidin-1-iltiazol-5-il)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
139		N-[[5-(3,5-dimetoxifenil)sulfonil-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
140		N-[[5-(1-propilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
141		N-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
142		N-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]sulfonil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre
143		<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
144		<p>N-[[5-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida</p>
145		<p>N-[[5-[2-[etil(metil)amino]tiazol-5-il]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida</p>
146		<p>N-[[5-[2-[etil(metil)-amino]tiazol-5-il]-sulfonyl]-2-piridil]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
147		<p>N-[[5-[2-[etil(metil)-amino]tiazol-5-il]sulfonyl]-2-piridil]-metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
148		<p>N-[[5-[(4-pirrolidin-1-il-1-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>

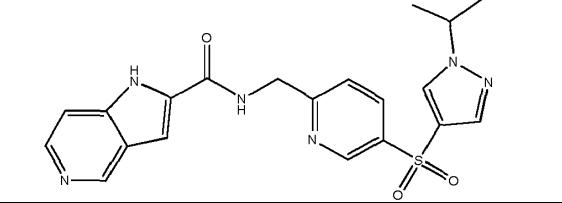
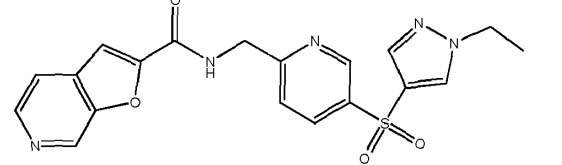
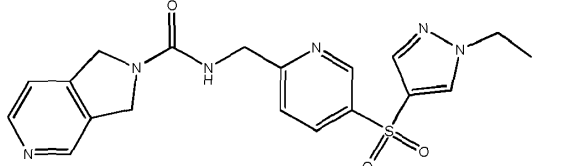
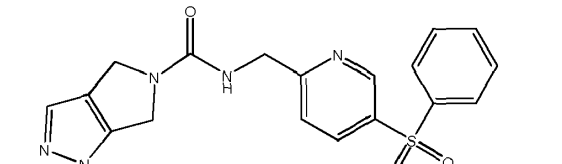
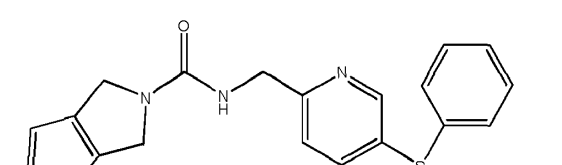
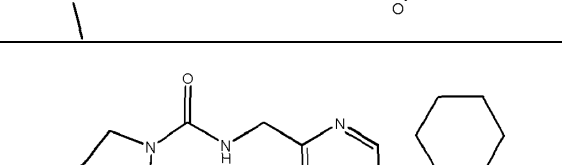
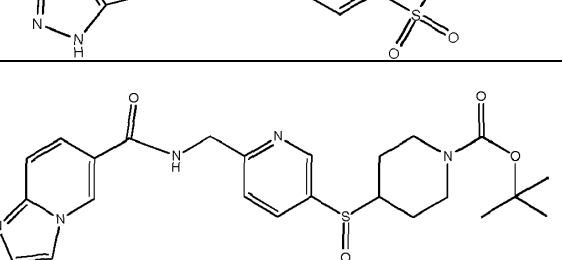
Ej.	Estructura	Nombre
149		N-[[5-[(4-pirrolidin-1-il-1-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
150		N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
151		N-[[5-(3-cianofenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
152		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
153		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
154		N-[[5-(3-morfolinofenil)-sulfonyl]-2-piridil]metil]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

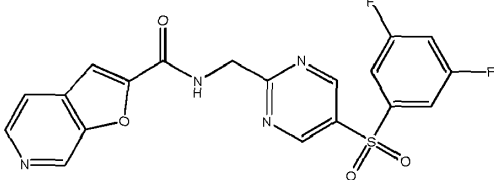
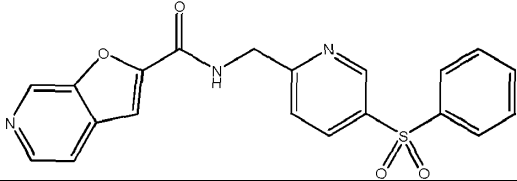
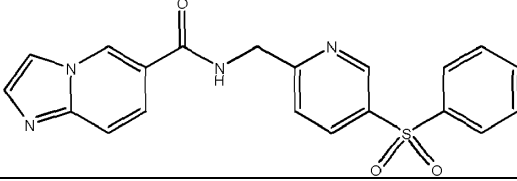
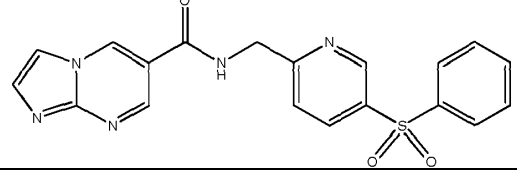
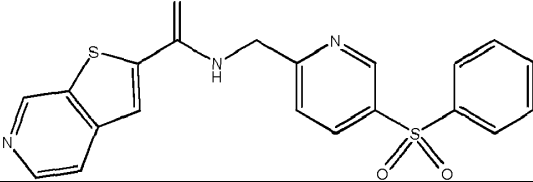
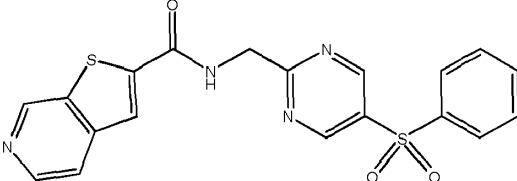
Ej.	Estructura	Nombre
155		N-[[5-(3-cianofenil)sulfinil-2-piridil]metil]imidazo-[1,2-a]piridin-6-carboxamida
156		N-[[5-(3-ciano-fenil)sulfinil-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
157		N-[[5-(3-morfolino-fenil)sulfinil-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
158		N-[[5-(3-cianofenil)-sulfinil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
159		N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfinil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómero 1)
160		N-[[5-(3,5-difluoro-fenil)sulfinil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómero 2)
161		N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfinil]-2-piridil]metil]imidazo-[1,2-a]piridin-6-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre
162		N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
163		N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
164		N-[[5-[(5-cloro-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
165		N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
166		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
167		N-[[5-(2-morfolino-pirimidin-5-il)sulfonil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre
168		N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
169		N-[[5-[[5-cloro-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
170		N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
171		N-[[5-(1-propilpirazol-4-il)sulfonyl]-2-piridil]-metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
172		N-[[5-[(1-isobutil-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
173		N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
174		N-[[5-[[5-ciano-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida



Ej.	Estructura	Nombre
175		N-[[5-(1-isopropilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]metil]-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
176		N-[[5-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
177		N-[[5-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]-metil]-1,3-dihidro-pirrolol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
178		N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxamida
179		N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]-1-metil-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxamida
180		N-[[5-(1-piperidilsulfonil)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxamida
181		4-[[6-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil]-3-piridil]sulfinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Ej.	Estructura	Nombre
182		N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonil]pirimidin-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
183		N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
184		N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
185		N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida
186		N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
187		N-[[5-(benceno-sulfonil)pirimidin-2-il]metil]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de los mismos.

Descripción farmacéutica

5

Las formas de dosificación de la presente invención pueden contener una mezcla de uno o más compuestos de esta invención, y pueden incluir materiales adicionales conocidos por los expertos en la técnica como excipientes farmacéuticos. "Excipiente" incluye cualquier excipiente utilizado comúnmente en los productos farmacéuticos y debe seleccionarse sobre la base de la compatibilidad y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los excipientes ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes

10

humectantes, diluyentes, y similares. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato sódico, lecitina de soja, cloruro sódico, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato sódico, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, y similares. Véase, por ejemplo, Hoover, John E., 5 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975.

Los excipientes ejemplares incluyen: aditivos estabilizantes, tales como goma arábica, gelatina, metil celulosa, polietilenglicol, ácidos carboxílicos y sales de los mismos, y polilisina; agentes acidificantes (ácido acético, ácido acético glacial, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, 10 ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); propulsores en aerosol (butano, diclorodifluoro-metano, diclorotetrafluoroetano, isobutano, propano, tricloromonofluorometano); desplazamientos de aire (dióxido de carbono, nitrógeno); desnaturalizantes de alcohol (benzoato de denatonio, metil isobutil cetona, sacarosa octacetato); agentes alcalinizantes (solución de amoníaco fuerte, carbonato de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, 15 trolamina); agentes antiaglutinantes (véase "emoliente" más adelante); agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de benceltonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, cloro-butanol, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno sódico, fenol, feniletil alcohol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato potásico, sorbato potásico, propilparabeno, propilparabeno sódico, 20 benzoato sódico, deshidroacetato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timerosal, timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, dióxido de azufre, tocoferol, excipientes de tocoferoles); agentes tamponantes (ácido acético, carbonato de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato potásico, metafosfato potásico, fosfato potásico 25 monobásico, acetato sódico, citrato sódico, solución de lactato sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico); lubricantes en cápsulas (véase "comprimido y lubricante en cápsula" a continuación); agentes quelantes (edetato disódico, ácido etilendiaminetetraacético y sales, ácido edético); agentes de revestimiento (carboximetilcelulosa sódica, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropil celulosa, hidroxilpropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímero de 30 ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zefina); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes complejantes (ácido etilendiaminetetraacético y sales (EDTA), ácido edético, etanolamida del ácido gentísico, sulfato de oxiquinolina); desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); agentes emulsificantes y/o solubilizantes (acacia, colesterol, dietanolamina (adjunto), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéridos, monoetanolamina (adjunto), ácido oleico (adjunto), alcohol oleílico 35 (estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, éter de oleílo polioxil 10, éter cetosteárilico polioxil 20, estearato de polioxilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, 40 monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsificante); facilitadores de la filtración (celulosa en polvo, tierra silícea purificada); aromas y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de flor de naranja, menta piperita, aceite de menta piperita, licores de menta, aceite de rosa, agua de rosas, timol, tintura balsámica de tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); emolientes y/o agentes antiaglutinantes (silicato cálcico, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco); humectantes (glicerina, 45 hexilenglicol, propilenglicol, sorbitol); plastificantes (aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monoglicéridos mono y di-acetilados, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, polímeros y copolímeros acrílicos); disolventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, amilenhidrato, benzoato de bencilo, alcohol butílico, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol 50 isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, polietilenglicol, carbonato de propileno, propilenglicol, aceite de sésamo, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, agua purificada); sorbentes (celulosa en polvo, carbón, tierra silícea purificada); sorbentes de dióxido de carbono (cal de hidróxido de bario, cal sodada); agentes de refuerzo (aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, de cera cetil ésteres, grasa dura, parafina, polietileno 55 excipiente, alcohol esteárilico, cera emulsionante, cera blanca, cera amarilla); agentes de suspensión y/o de aumento de la viscosidad (acacia, goma de agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita magmática, carbómero 934p, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica 12, carragenano, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, silicato de magnesio y

aluminio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato sódico, tragacanto, goma xantana); agentes edulcorantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, dextrosa excipiente, fructosa, manitol, sacarina, sacarina cálcica, sacarina sódica, sorbitol, sorbitol en solución, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de pastelería, jarabe); aglutinantes de comprimidos 5 (acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe); diluyentes de comprimidos y/o cápsulas (carbonato de calcio, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, azúcar 10 de pastelería); disgregantes de comprimidos (ácido algínico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin potasio, almidón glicolato sódico, almidón, almidón pregelatinizado); lubricantes de comprimidos y/o cápsulas (estearato cálcico, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, polietilenglicol, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, ácido estearico purificado, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc); agente de tonicidad (dextrosa, glicerina, manitol, cloruro potásico, cloruro sódico); 15 vehículo: aromatizado y/o edulcorado (elixir aromático, elixir de benzaldehído compuesto, elixir iso-alcohólico, agua de menta, solución de sorbitol, jarabe, jarabe de bálsamo de tolú); vehículo: oleaginoso (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcohol miristílico, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de sésamo, aceite de soja, escualano); vehículo: vehículo sólido (esferas de azúcar); vehículo: estéril (agua bacteriostática para inyección, inyección de cloruro sódico bacteriostático); aumentador de la viscosidad (véase "agente de suspensión" a continuación); agente repelente al agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y agente humectante y/o solubilizante (cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámero, aceite de ricino polioxil 35, polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado, estearato polioxil 50, oleil éter polioxil 10, polioxil 20, cetostearil éter, estearato de polioxil 40, 25 polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauril sulfato sódico, monolaureato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, tiloxapol). Esta lista no pretende ser exclusiva, sino meramente representativa de las clases de excipientes y los excipientes particulares que se pueden utilizar en formas de dosificación de la presente invención.

30 En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar enfermedades o afecciones mediadas por niveles elevados de NAMPT, o que están mediadas generalmente por la actividad de NAMPT. Dicha enfermedad o afección es una o más seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de vejiga, 35 cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infecciones víricas, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis, virus del herpes, herpes simple, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, osteoporosis, dermatitis, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, diabetes, glomerulonefritis, síndrome metabólico, cáncer de pulmón de 40 células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mieloma múltiple, leucemias, linfomas, cánceres de células escamosas, cáncer de riñón, cánceres de uretra y vejiga, cánceres de cabeza y cuello, y cánceres del cerebro y del sistema nervioso central (SNC).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como, pero sin 45 limitación, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurológicos/neurodegenerativos, artritis, inflamación, antiproliferativos (por ejemplo, retinopatía ocular), neuronal, alopecia y enfermedad cardiovascular.

Más específicamente, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo 50 (pero sin limitación) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, 55 linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica, tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas, y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocitoma, cáncer

tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de la invención pueden inducir o inhibir la apoptosis.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de células pre-neoplásicas que ya han sufrido un insulto o que inhiben la recaída tumoral.

- 10 Un aspecto adicional de la invención es compuesto para su uso en un método para inhibir una ruta de NAMPT en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite.

- 15 Otra realización de la invención comprende una formulación farmacéutica de la invención, en la que la formulación farmacéutica, tras la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), da como resultado una disminución de la carga tumoral.

- 20 Aún otra realización de la invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y que comprende adicionalmente uno o más agentes activos adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adyuvante.

- 25 Los compuestos de la presente invención también son útiles en terapias de combinación con al menos un agente activo adyuvante. Tales métodos incluyen regímenes en los que el compuesto de la invención y el al menos un agente activo adyuvante se administran simultánea o secuencialmente. También son útiles las composiciones farmacéuticas en las que al menos un compuesto de la presente invención y al menos un agente activo adyuvante se combinan en una única formulación.

- 30 La expresión "agente activo adyuvante" se refiere generalmente a agentes que se dirigen a la misma o diferente enfermedad, síntoma o afección médica como el agente terapéutico primario. Los agentes activos adyuvantes pueden tratar, aliviar, mitigar o mejorar los efectos secundarios causados por la administración de los agentes terapéuticos primarios. Los ejemplos de agentes activos adyuvantes incluyen, pero sin limitación, agentes antineoplásicos, filgrastim y eritropoyetina. Dichos agentes incluyen los que modifican el crecimiento y la maduración de las células sanguíneas. Los ejemplos no limitantes del agente activo adyuvante son filgrastim, pegfilgrastim y eritropoyetina. Otros de tales agentes activos adyuvantes incluyen los que inhiben las náuseas asociadas a la administración de agentes quimioterapéuticos, tales como un inhibidor del receptor 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, dolansetrón, granisetrón u ondansetrón), con o sin dexametasona. La invención describe también uno o más usos de los compuestos de la presente invención con un agente activo adyuvante, tal como TNF, GCSF u otros agentes quimioterapéuticos. Los agentes activos adyuvantes adicionales incluyen los que median la citotoxicidad de los inhibidores de NAMPT, tales como agentes de rescate de ácido nicotínico, u otros compuestos que juegan un papel en la ruta de NAMPT, tales como niacina (ácido nicotínico), nicotinamida, o compuestos relacionados, o formulaciones de liberación modificada de tales compuestos, por ejemplo, NIASPAN®.

- 45 Las expresiones "agente quimioterapéutico" y "agente antineoplásico" se refieren generalmente a agentes que tratan, previenen, curan, sanan, alivian, mitigan, alteran, remedian, corrigen, mejoran o afectan a las neoplasias y sus metástasis. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero sin limitación, prednisona, fluorouracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU)), anastrozol, bicalutamida, carboplatino, cisplatino, clorambucilo, docetaxel, doxorubicina, flutamida, interferón-alfa, letrozol, leuprolida, megestrol, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, plicamicina (Mithracin™), tamoxifeno, tiotepa, topotecán, valrubicina, vinblastina, vincristina, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

- 55 La divulgación también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno asociado a una velocidad excesiva de crecimiento de las células en un sujeto (por ejemplo, un mamífero) que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención. Los ejemplos no limitantes de trastorno incluyen cáncer o metástasis de tumores malignos.

Otro aspecto de la divulgación es un método para inhibir el crecimiento de células tumorales y la velocidad de división en un sujeto (por ejemplo, un mamífero) con cáncer, u otro trastorno asociado a células que se dividen

anormalmente que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de esta invención.

Otra realización de la divulgación es un método para tratar el dolor óseo debido al crecimiento excesivo de un tumor 5 o metástasis al hueso en un sujeto (por ejemplo, un mamífero) que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de esta invención.

Una realización adicional de la invención es un método para preparar una formulación farmacéutica que comprende 10 mezclar al menos un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a métodos para sintetizar compuestos de la presente invención.

Todavía otro aspecto de esta divulgación es proporcionar un método para el tratamiento, prevención, inhibición o 15 eliminación de una enfermedad o afección en un paciente mediante la inhibición de NAMPT en dicho paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de esta divulgación, en la que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de vejiga, 20 cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infecciones víricas, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis, virus del herpes, herpes simple, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, osteoporosis, dermatitis, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, diabetes, glomerulonefritis, síndrome metabólico, cáncer de pulmón de 25 células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mieloma múltiple, leucemias, linfomas, cánceres de células escamosas, cáncer de riñón, cánceres de uretra y vejiga, cánceres de cabeza y cuello, cánceres del cerebro y el sistema nervioso central.

En una cierta realización, los compuestos de fórmula I pueden usarse en el tratamiento de tumores sólidos y 30 líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer pancreático y enfermedad de Hodgkin.

En una cierta realización, los compuestos de fórmula I pueden usarse en el tratamiento de tumores sólidos y 35 líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático y enfermedad de Hodgkin.

Otra realización es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto farmacéuticamente aceptable de la 40 presente invención, que proporciona, tras la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), un descenso de la carga tumoral y/o metástasis. La formulación farmacéutica puede administrarse por medios orales u otros medios adecuados.

Otra realización más de la divulgación es un método para tratar el cáncer de ovario en un sujeto (por ejemplo, un ser 45 humano) que lo necesita administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en un sujeto (por 50 ejemplo, un ser humano) que lo necesita administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o de una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en el presente documento.

Otra realización más es un método para tratar el cáncer de colon en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo 55 necesita administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita administrando al sujeto una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para tratar la leucemia en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita

administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para tratar el cáncer de colon antes o después de la resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para tratar el cáncer antes o después de una resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención, incluyendo terapia adyuvante para tratar las náuseas, con o sin dexametasona.

Otra realización más es un método para tratar el cáncer antes o después de una resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención, incluyendo terapia adyuvante con uno o más agentes terapéuticos adicionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes citotóxicos (tal como, por ejemplo, pero sin limitación, agentes interactivos con ADN (tales como cisplatino o doxorubicina); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tal como etopósido); inhibidores de la topoisomerasa I (tal como irinotecán (o CPT-11), camptostar, o topotecán); agentes de interacción con tubulina (tal como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas); agentes hormonales (tal como tamoxifeno); inhibidores de timidilato sintasa (tal como 5-fluorouracilo o 5-FU); anti-metabolitos (tal como metotrexato); agentes alquilantes (tal como temozolomida, ciclofosfamida); inhibidores de farnesil proteína transferasa (tales como, SARASAR™, (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidin-carboxamida, o SCH 66336), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778123 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa de Merck & Company, Whitehouse Station, N.J.), BMS 214662 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, N.J.); inhibidores de la transducción de señal (tal como, Iressa® (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva® (inhibidores de EGFR cinasa), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC® (inhibidor de C-abl cinasa de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, N.J.); interferones tales como, por ejemplo, intron® (de Merck & Company), Peg-Intron® (de Merck & Company); combinaciones de terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxano y gemcitabina.

Otros agentes anti-cancerosos (también conocidos como anti-neoplásicos) incluyen, pero sin limitación, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptoizocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN® de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, flouximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiaurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade®, zevalina, trisenox, xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, y campath, 5-fluorouracilo y leucovorina, con o sin un inhibidor del receptor 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, dolansetrón, granisetron, ondansetrón) con o sin dexametasona.

Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden administrarse y/o formularse junto con un agente activo adyuvante. En ciertas realizaciones, el agente activo adyuvante es niacina, nicotinamida, ácido nicotínico, nicotinamida mononucleótido (NMN), o variaciones de los mismos, incluyendo formulaciones de liberación modificada de niacina, tal como NIASPAN®. Niacina, nicotinamida, ácido nicotínico, nicotinamida mononucleótido (NMN), o variaciones de los mismos también se han descrito en la bibliografía como "agentes de rescate" o "agentes rescatadores" y estos términos se han usado en el presente documento. La función de la nicotinamida y/o el ácido nicotínico como un agente rescatador o de rescate se ha descrito, por ejemplo, por Beauparlant et al. en Anti-Cancer Drugs 2009, 20: 346-354 y por Rongvaux et al. en The Journal of Immunology, 2008, 181: 4685-4695. Estas dos referencias describen la función de un agente rescatador o de rescate con respecto a la mejora de los posibles efectos tóxicos de los inhibidores de NAMPT.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención

dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento (o como se conoce por los expertos en la técnica) y los otros agentes o tratamientos farmacéuticamente activos dentro de su intervalo de dosificación. Por ejemplo, se ha descubierto que el inhibidor de CDC2 olomucina actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos en la inducción de la apoptosis (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897). Los compuestos de la invención también se pueden administrar secuencialmente con agentes antineoplásicos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. En cualquier tratamiento de combinación, la invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de las Fórmulas desveladas pueden administrarse antes o después de la administración del agente anticanceroso o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina flavopiridol se ve afectada por la secuencia de administración con agentes anticancerosos. Cancer Research, (1997) 57, 3375. Dichas técnicas están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, así como de los doctores tratantes.

Cualquiera de los métodos mencionados anteriormente puede aumentarse mediante la administración de fluidos (tal como agua), diuréticos de bucle, uno o más agentes activos adyuvantes, tal como un agente quimioterapéutico o antineoplásico, tal como leucovorina y fluorouracilo, o un agente quimioterapéutico adyuvante (tal como filgrastim y eritropoyetina), o cualquier combinación de los anteriores.

Todavía otra realización es un método para administrar un compuesto de la presente invención a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite mediante la administración al sujeto de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para preparar una formulación farmacéutica de la presente invención mezclando al menos un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención, y, opcionalmente, uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sobres y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Las composiciones y formulaciones de la invención se pueden administrar como composiciones estériles y formulaciones estériles. Las formulaciones farmacéuticas estériles se componen o se fabrican de acuerdo con las normas de esterilización de calidad farmacéutica (por ejemplo, United States Pharmacopeia Capítulos 797, 1072, y 1211; California Business & Professions Code 4127.7; 16 California Code of Regulations 1751, 21 Code of Federal Regulations 21, u homólogos fuera de los Estados Unidos de dichas regulaciones) que se conocen por los expertos en la técnica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones líquidas para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este fin.



Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía subcutánea.

El compuesto puede administrarse por vía oral o intravenosa.

5 La preparación farmacéutica puede estar en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias dimensionadas adecuadamente que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

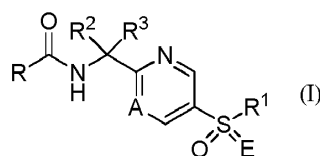
10 La cantidad del compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

15 La dosis real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día según sea necesario.

20 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico tratante considerando factores tales como la edad, la afección y peso del paciente, así como la gravedad de los síntomas tratados. Un régimen de dosificación diaria recomendado típico para administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

25 La invención se ilustra además por las siguientes realizaciones en forma de cláusulas:

Cláusula 1. Un compuesto de Fórmula (I):



30 en la que:

A es CH o N;

E es O o está ausente;

35 R es (a) un heteroarilo bicíclico que comprende uno o más miembros en el anillo de heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S u O, en la que dicho heteroarilo bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi; y en la que uno o más miembros del anillo de N de dicho heteroarilo bicíclico es opcionalmente un N-óxido; o

40 (b) un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico, en la que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi;

45 R<sup>1</sup> es (1) R<sup>m</sup> o -alquilenil-R<sup>m</sup>, donde R<sup>m</sup> es cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico;

en la que cada uno de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>x</sup>;

50 en la que cada R<sup>x</sup> sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: deuterio, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano,

55 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilenil-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo, alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, -S-alquilo, haloalcoxi, alcoxialquil-, alquenilo, alquinilo, -C(O)alquilo, -C(O)alquil-O-alquilo, -CO<sub>2</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo), -C(O)NH(haloalquilo), -C(O)N(alquil)<sub>2</sub>, -C(O)NH(cicloalquilo), arilalquil-, arilalcoxi-,

ariloxi-, cicloalquilo, cicloalquiloxi, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, (heterocicloalquil)alquil-, (heterocicloalquil)alcoxi-, -C(O)cicloalquilo, -C(O)heterocicloalquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquil-, -S(O)-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo -SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo, -N(R<sup>c</sup>)-C(O)-alquilo, -N(R<sup>c</sup>)-C(O)-arilo, -N(R<sup>c</sup>)-CO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo), -SO<sub>2</sub>N(alquil)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(cicloalquilo), y -N(H)(SO<sub>2</sub>alquilo), o dos sustituyentes R<sup>x</sup> adyacentes en un grupo R<sup>m</sup> de fenilo o heteroarilo tomados juntos forman metilendioxo,

en la que cada uno de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo en R<sup>x</sup> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en deuterio, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, amino, -C(O)alquilo y -CO<sub>2</sub>alquilo;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, o haloalquilo; y

R<sup>c</sup> es H, alquilo o arilalquil-;

(2) alquilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi, -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>, -C(O)alquilo, CO<sub>2</sub>alk -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>, -SOalquilo, -SO<sub>2</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>

donde R<sup>s</sup> y R<sup>t</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -C(O)alquilo, o -CO<sub>2</sub>alquilo; o

(3)



en la que R<sup>n</sup> es H, R<sup>m</sup>, -alquilenil-R<sup>m</sup>, hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, o -C(O)R<sup>j</sup>;

donde R<sup>m</sup> es como se define en el punto (1) anterior;

R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente H o alquilo, o R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico; y

R<sup>j</sup> es un alquilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: deuterio, halo, amino, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterocicloalquilo; o un cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: deuterio, alquilo, halo, amino, hidroxilo y alcoxi; y

R<sup>o</sup> es H o R<sup>i</sup>;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y deuterio;

en la que el compuesto de Fórmula I no es 6-(trifluorometil)-N-((5-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)piridin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida ni (5-bencenosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la cláusula 1, en el que A es CH.

3. El compuesto de la cláusula 1, en el que A es N.

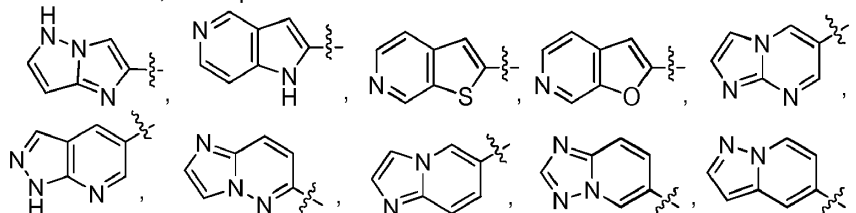
4. El compuesto de la cláusula 1, en el que E es O.

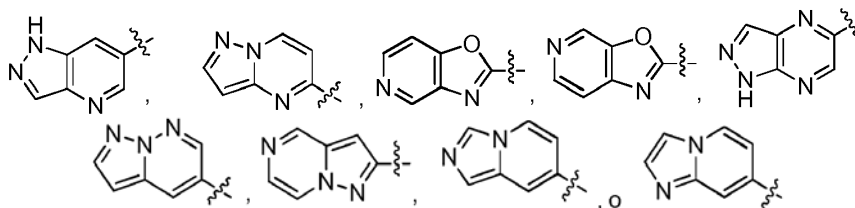
5. El compuesto de la cláusula 1, en el que E está ausente.

6. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es un heteroarilo bicíclico sin sustituir o sustituido.

7. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es un heteroarilo sin sustituir o sustituido de 8 o 9 miembros.

8. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es:

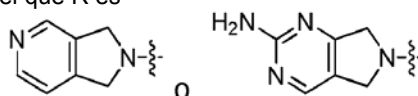




cada uno sin sustituir o sustituido como en la cláusula 1.

5 9. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido.

10. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es



10 11. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>1</sup> es R<sup>m</sup>.

12. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>1</sup> es -alquilenil-R<sup>m</sup>.

13. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>m</sup> es cicloalquilo, sin sustituir o sustituido como en la cláusula 1.

14. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>m</sup> es un heterocicloalquilo, sin sustituir o sustituido como en la cláusula 1.

15 15. El compuesto de la cláusula 14, en el que el heterocicloalquilo está sustituido con un grupo alquilo, -C(O)alquilo o heterocicloalquilo monocíclico.

16. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>m</sup> es fenilo o un heteroarilo monocíclico, cada uno sin sustituir o sustituido como en la cláusula 1.

17. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>m</sup> es fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, o pirazinilo, cada uno sin sustituir o sustituido como en la cláusula 1.

18. El compuesto de la cláusula 1, en el que el grupo R<sup>m</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>x</sup>, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, ciano, amino, di(alquil)amino, alquilamino, monofluoroalquilo, trifluoroalquilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, acetilo, propionilo, butirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, carboxilo,

25 metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metilamido, etilamido, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirimidinilo y fenilo, cada uno sin sustituir o sustituido como en la cláusula 1.

19. El compuesto de la cláusula 1, en el que el grupo R<sup>m</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup>, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, morfolinilo, 4-

30 metil-piperazinilo, piperidinilo, metoxi, ciano, acetilo, etilamido, metilsulfonilo, etilsulfonilo, ciano, cloro, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butirilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo y 1-(3-oxetanil)-piperidin-4-ilo.

20. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>1</sup> es un alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, amino,

35 metilamino, dimetilamino, acetilo, metoxicarbonilo, amido y metilsulfonilo.

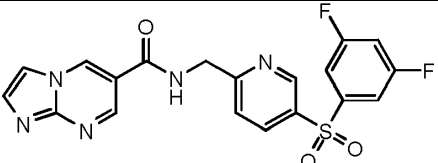
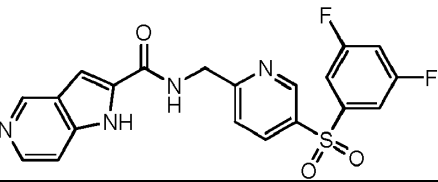
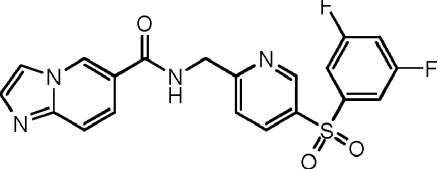
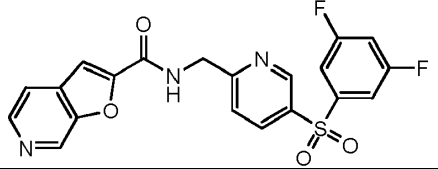
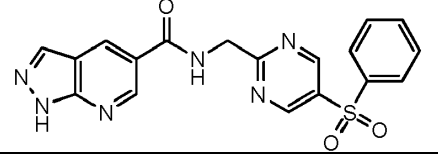
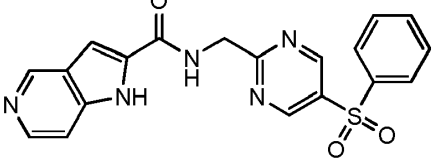
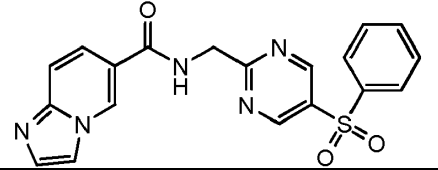
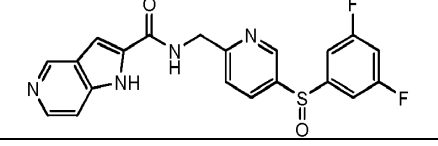
21. El compuesto de la cláusula 1, en el que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>n</sup>)R<sup>o</sup>, y R<sup>n</sup> es R<sup>m</sup> o -alquilenil-R<sup>m</sup>.

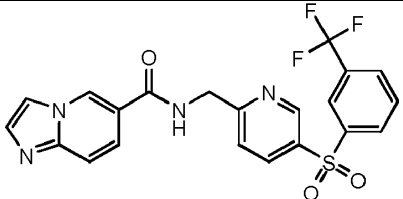
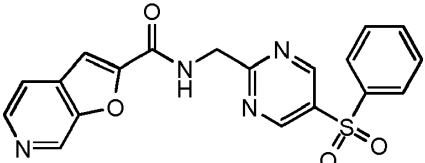
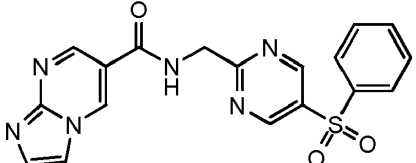
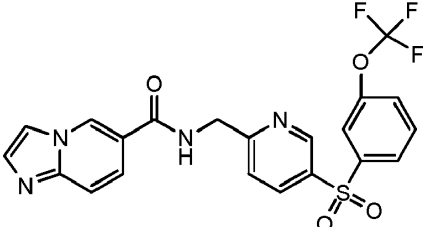
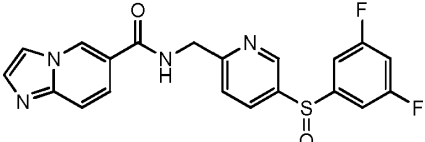
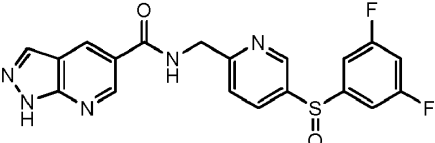
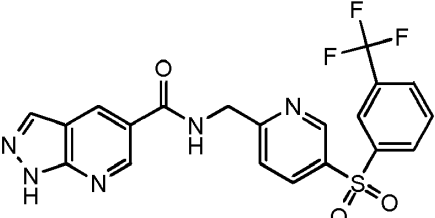
22. El compuesto de la cláusula 21, en el que R<sup>n</sup> es hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, o -C(O)R<sup>i</sup>, donde R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente H o alquilo, y R<sup>i</sup> es hidroximetilo, cicloalquilo, piperidinilo o fenilo.

40 23. El compuesto de la cláusula 1, en el que tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son H.

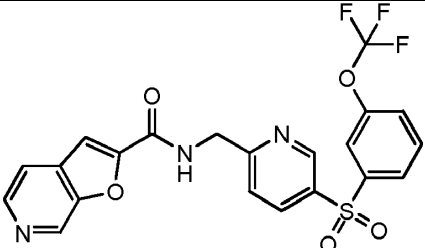
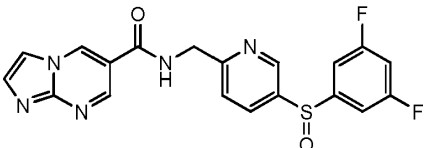
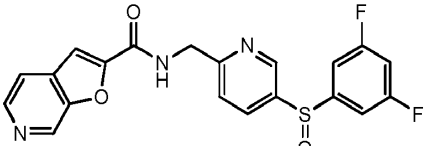
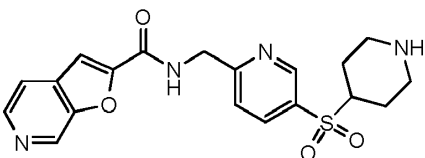
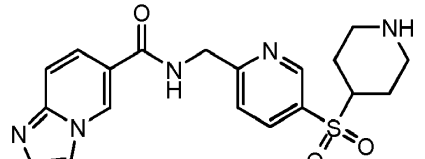
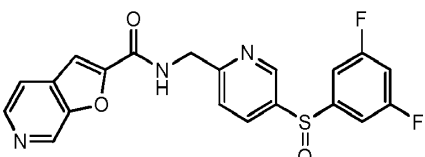
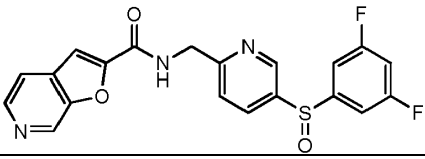
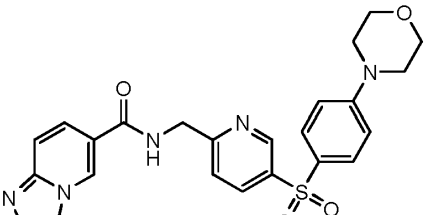
24. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

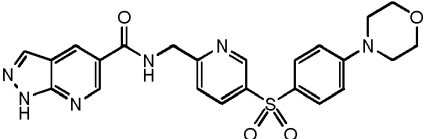
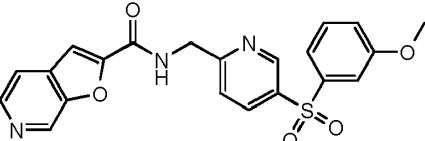
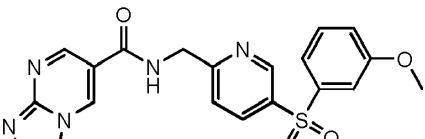
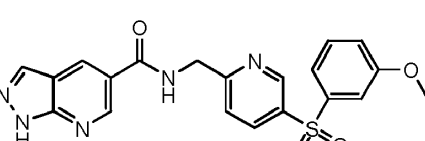
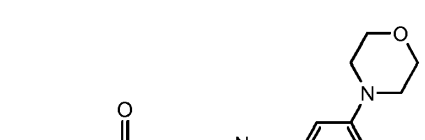
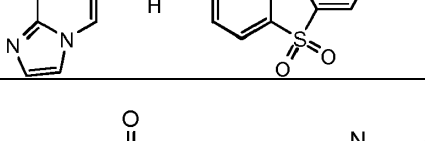
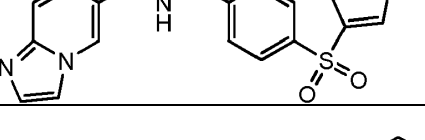
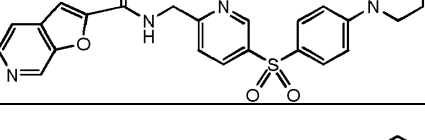
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>

	
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (racémica);
	[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

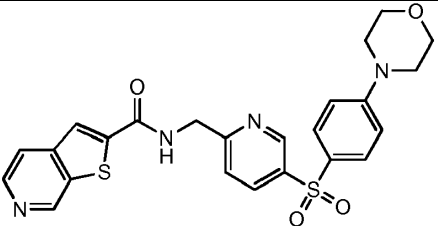
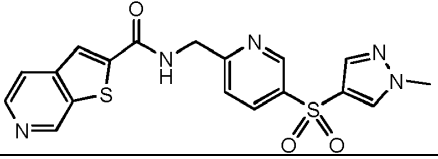
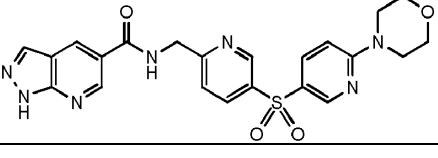
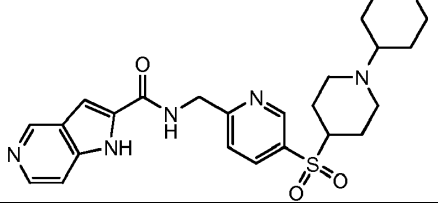
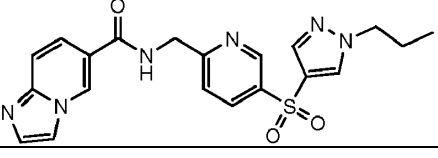
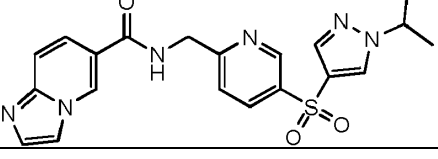
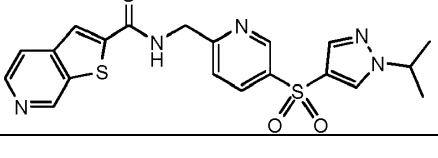
	
	<p>(5-Bencenosulfonil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>(5-Bencenosulfonil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;</p>

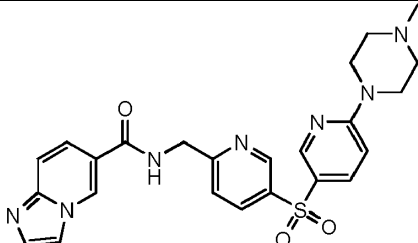
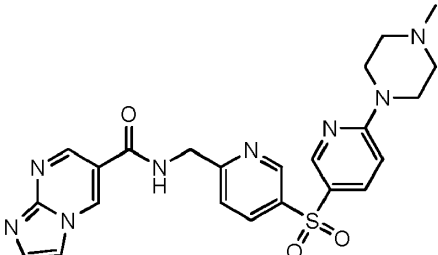
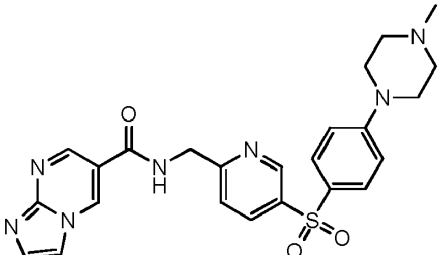
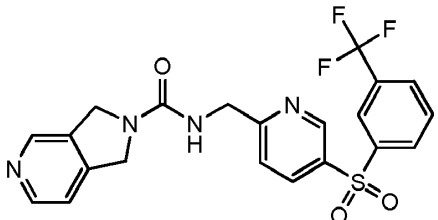
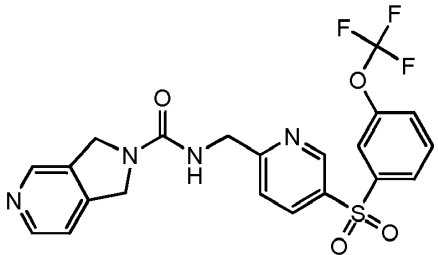
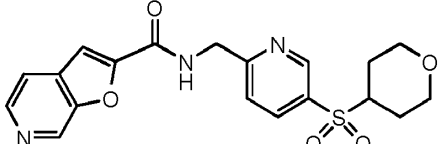
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>

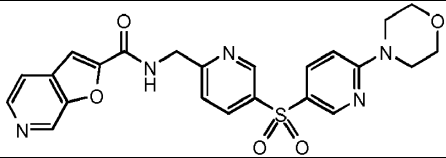
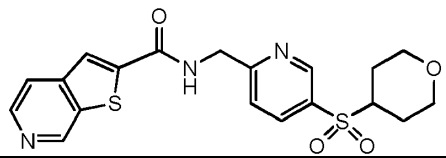
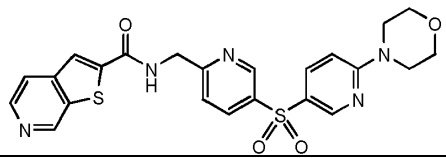
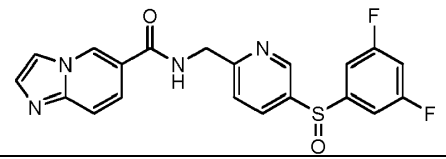
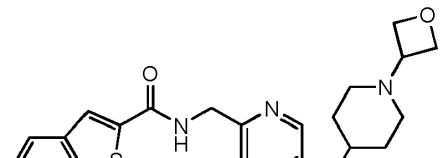
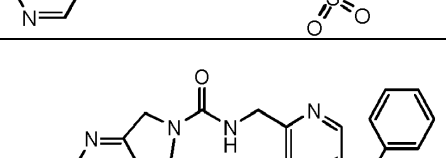
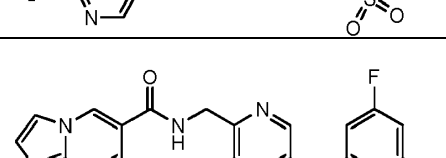
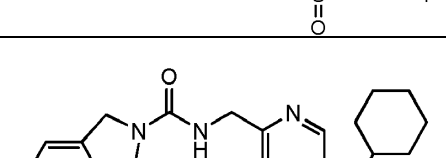

	
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(Piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(Piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (estereoisómero 1);</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (estereoisómero 2);</p>
	<p>[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>

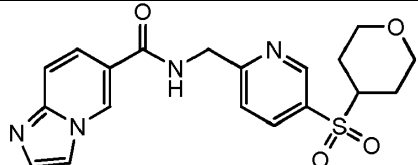
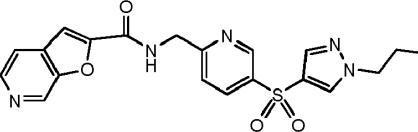
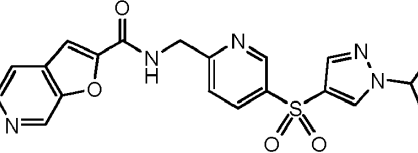
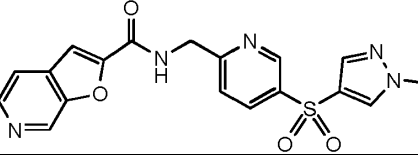
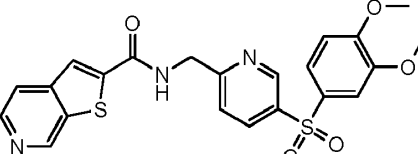
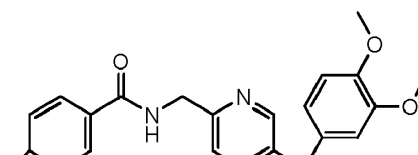
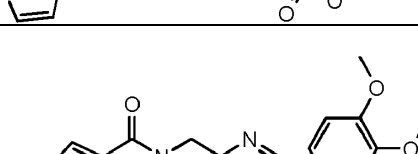
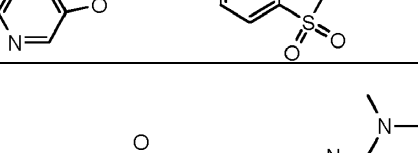
	[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;
	[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;
	[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

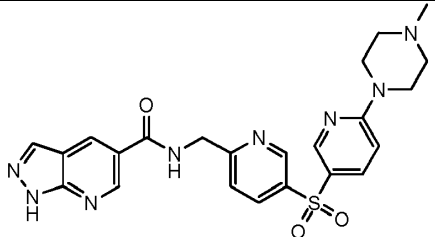
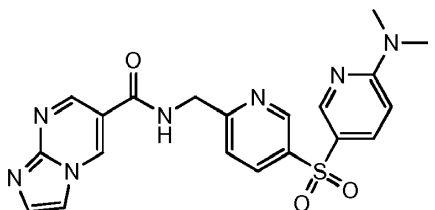
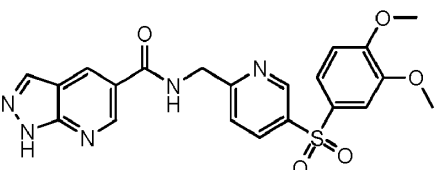
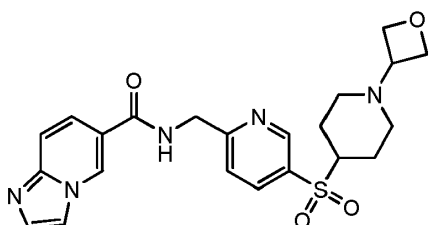
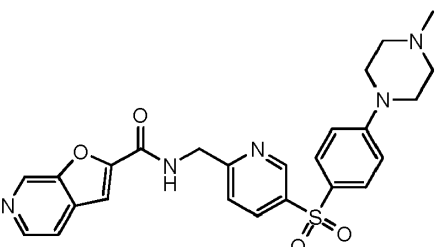
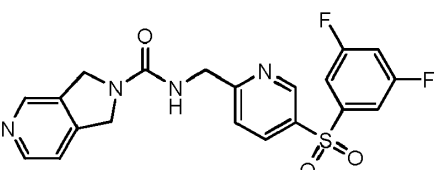
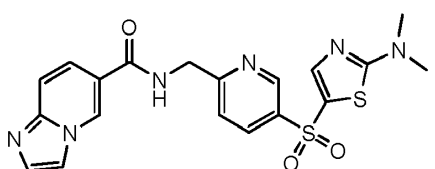


	
	[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	{5-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

	
	<p>{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(Tetrahidro-piran-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>

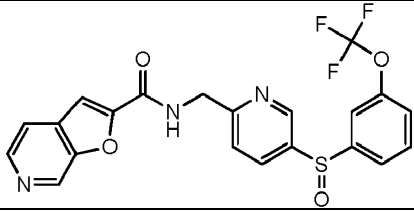
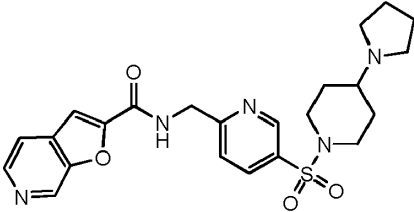
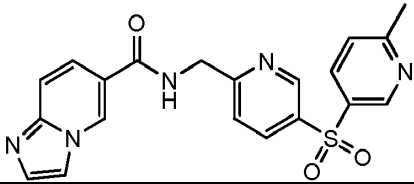
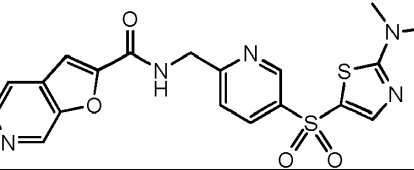
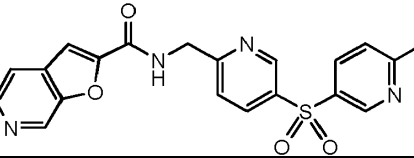
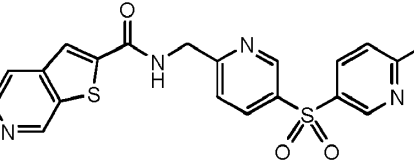
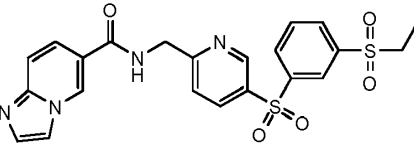
	
	[5-(Tetrahydro-piran-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);
	[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);
	(5-Ciclohexanosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(Tetrahydro-piran-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

	
	[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-

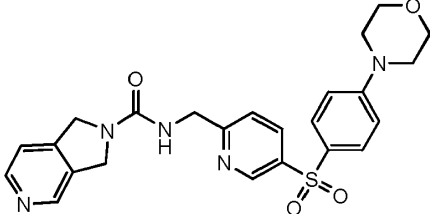
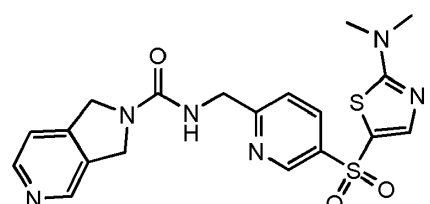
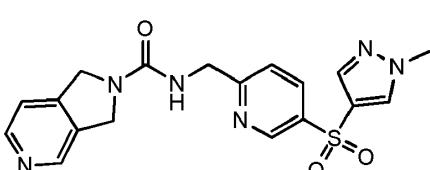
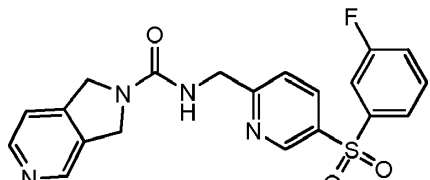
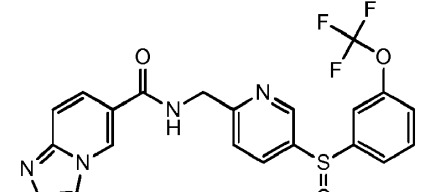
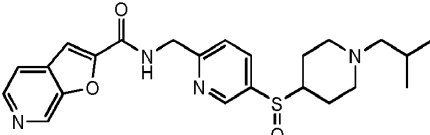
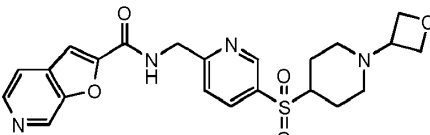
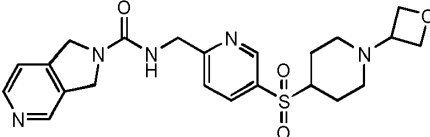
	<p>ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonyl]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida</p>	

	del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirimidin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirimidin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

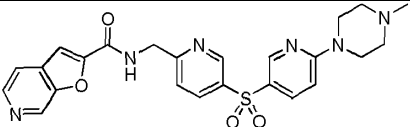
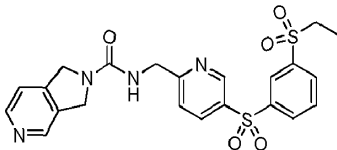
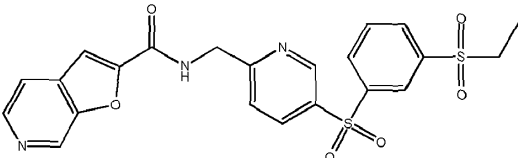
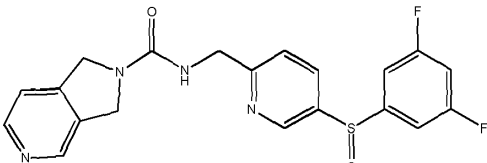
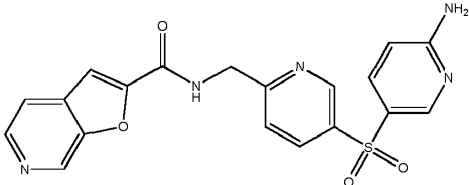
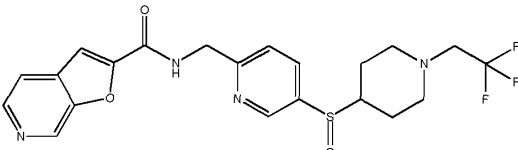
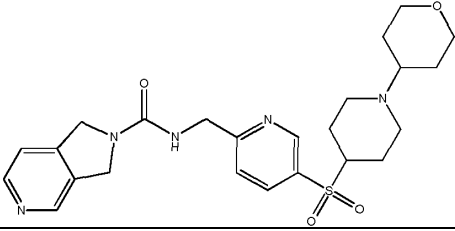
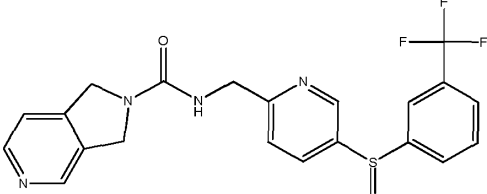
	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>

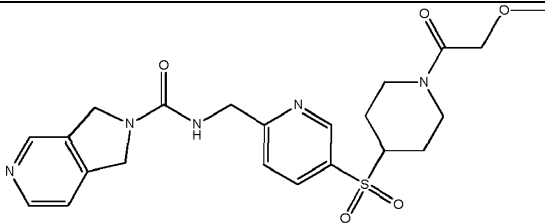
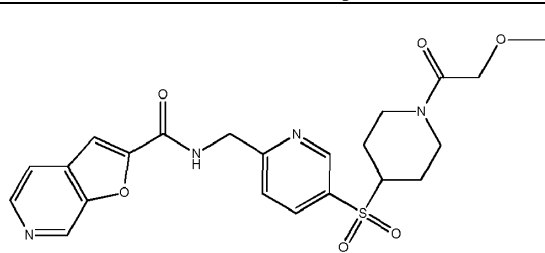
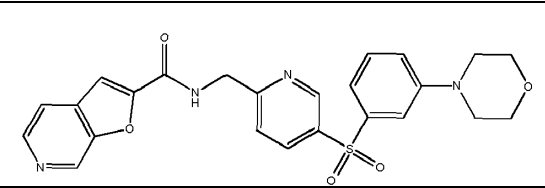
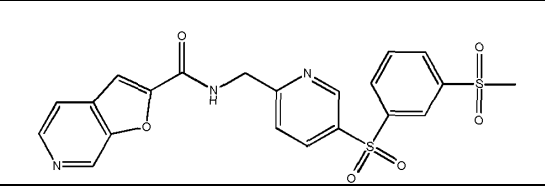
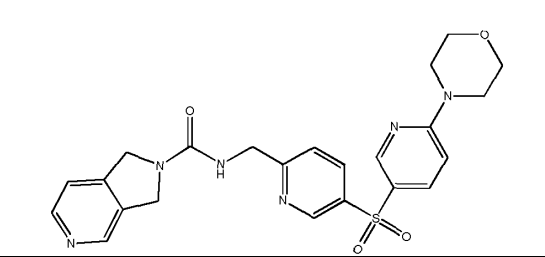
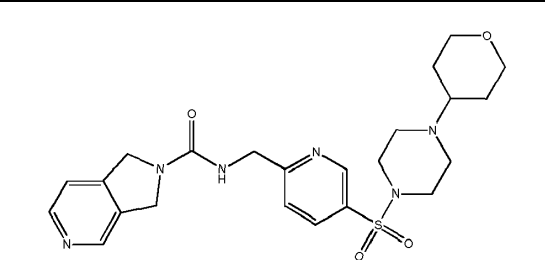
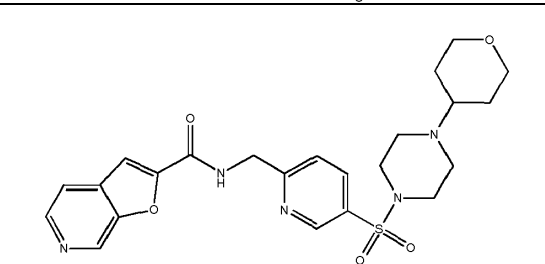
	
	<p>[5-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Metilpiridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Metilpiridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Etanosulfonyl-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>

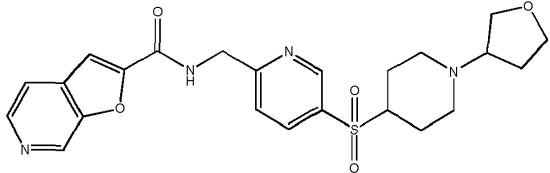
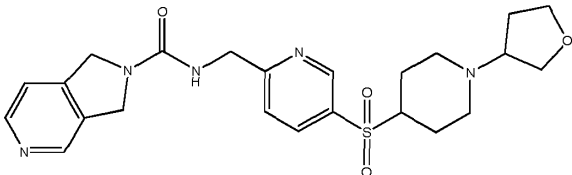
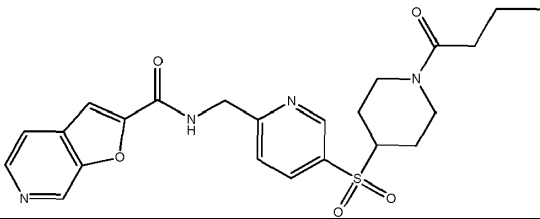
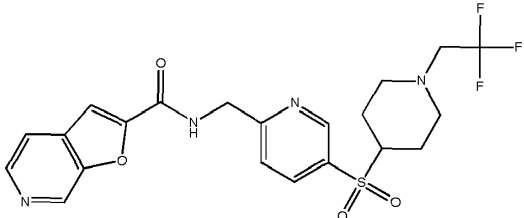
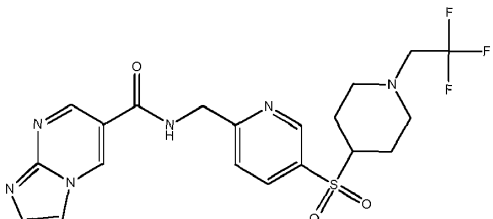
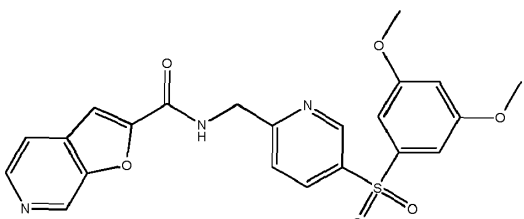
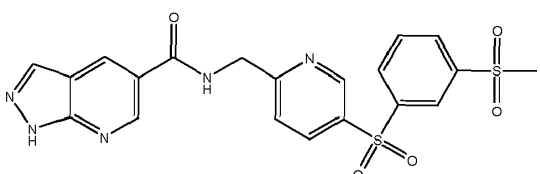


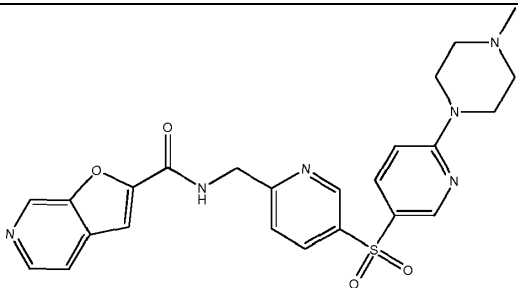
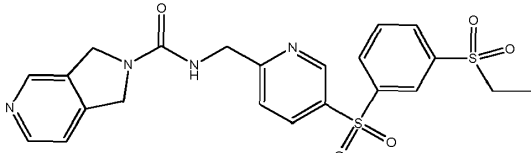
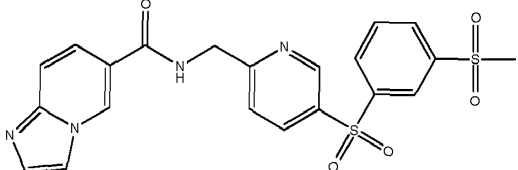
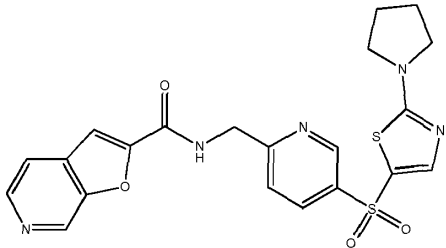
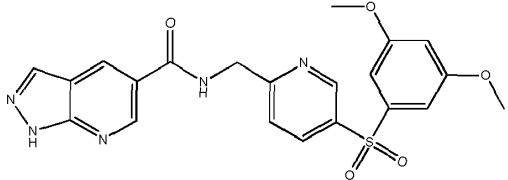
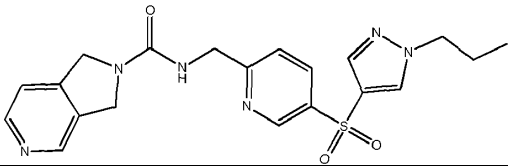
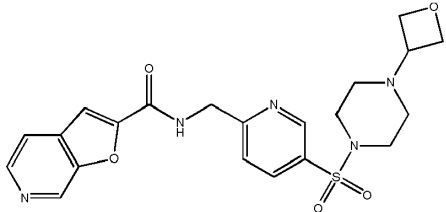
	
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(1-Isobutil-piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>

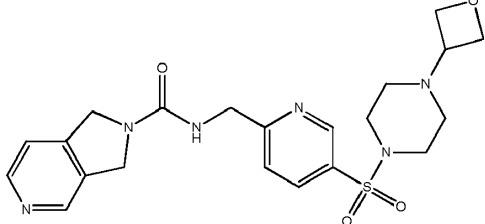
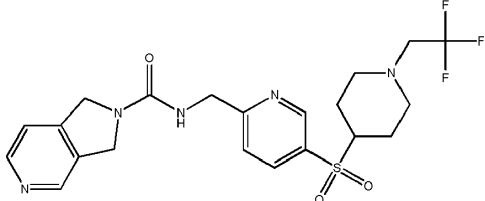
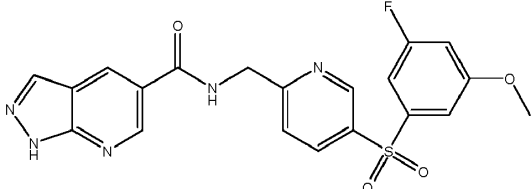
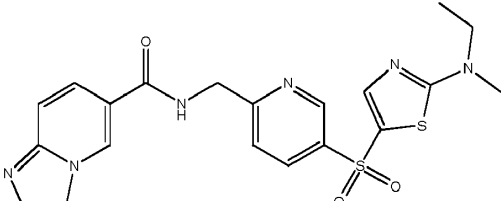
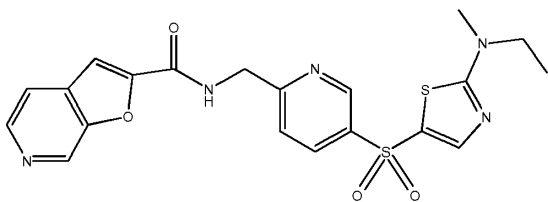
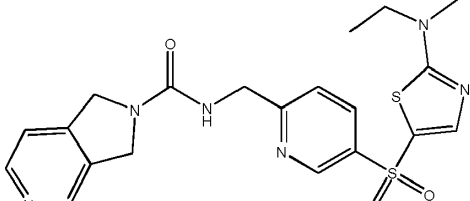
	{5-[1-(Tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonil]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	[5-(1-Butiril-piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;
	N-[[5-(3-etilsulfonil-fenil)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida;
	N-[[5-(3,5-dimetoxi-fenil)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

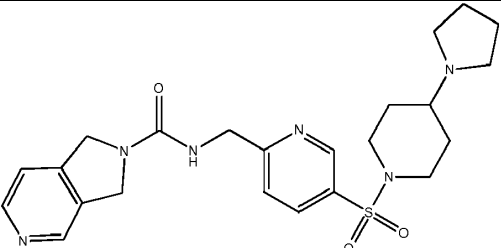
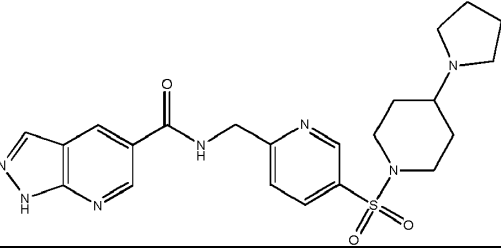
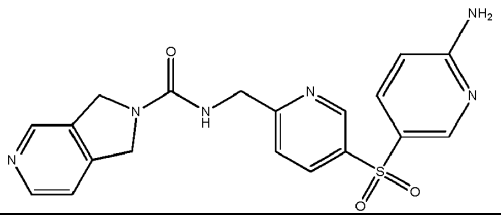
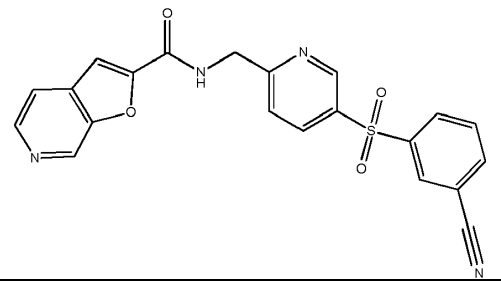
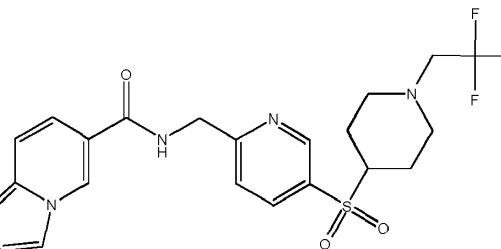
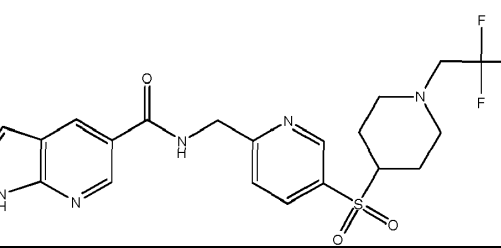
	
	N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-[[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-

	<p>1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-morfolinofenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-metilsulfonylphenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(6-morfolino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(4-tetrahidropiran-4-ilpiperazin-1-il)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(4-tetrahidropiran-4-ilpiperazin-1-il)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

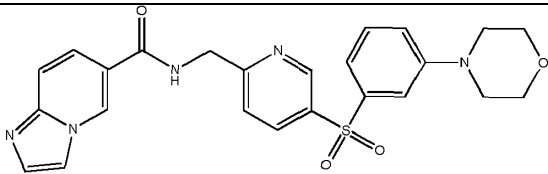
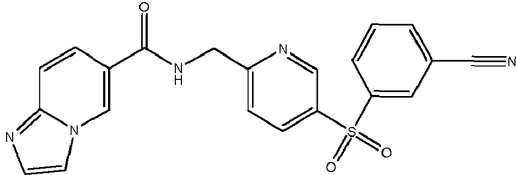
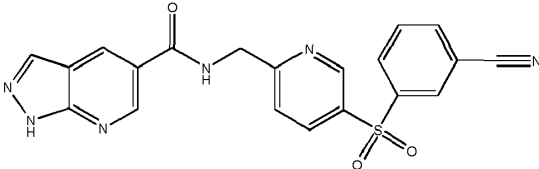
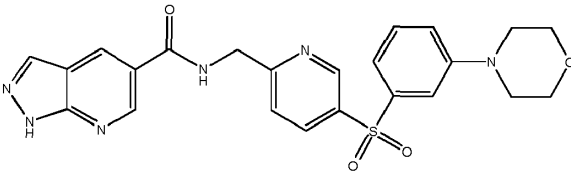
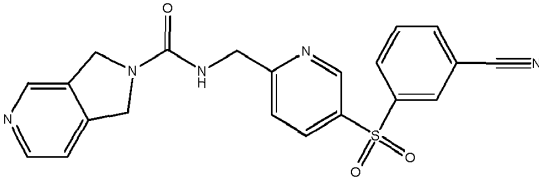
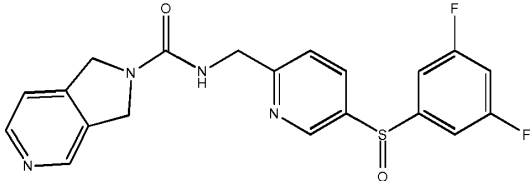
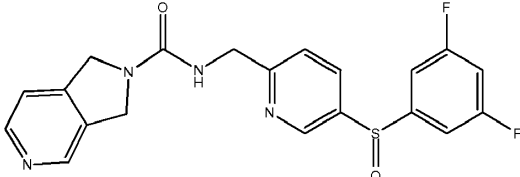

	<p>N-[[5-[(1-tetrahydrofurano-3-il-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahydrofurano-3-il-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-butanoil-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-dimetoxifenil)sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-metilsulfonylifenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
<p>N-[[5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]sulfonyl]-2-</p>	

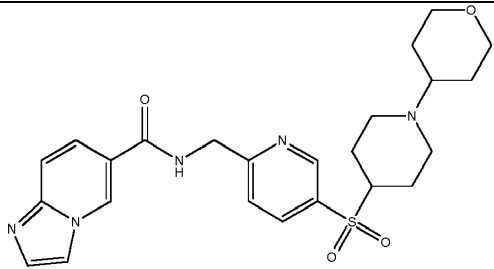
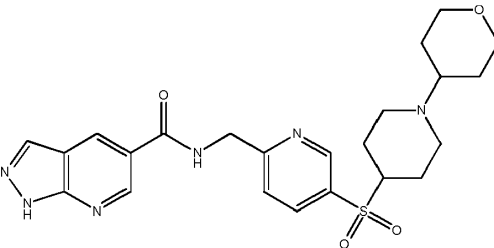
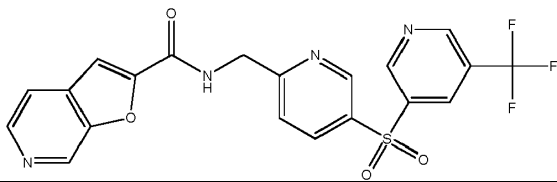
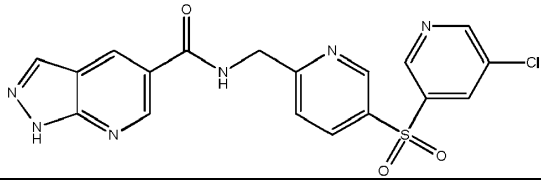
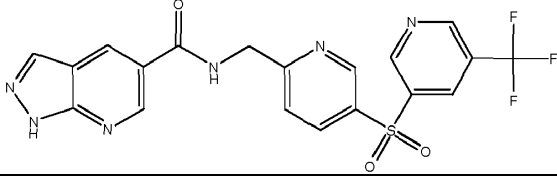
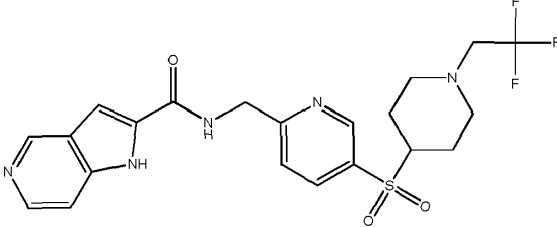
	<p>piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-etilsulfonyl-fenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-metilsulfonyl-fenil)sulfonyl-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(2-pirrolidin-1-iltiazol-5-il)sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-dimetoxi-fenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-propilpirazol-4-il)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>N-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-</p>	

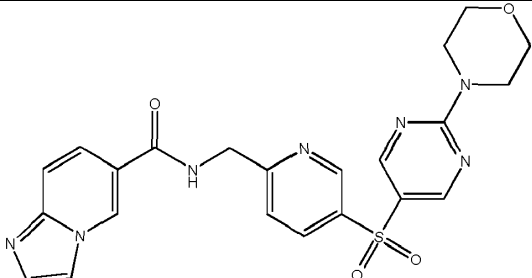
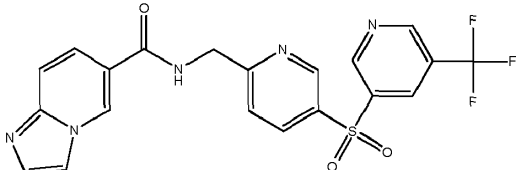
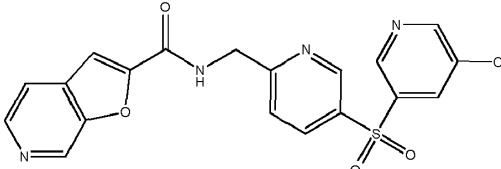
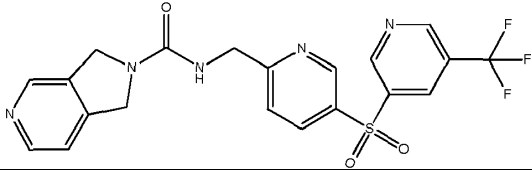
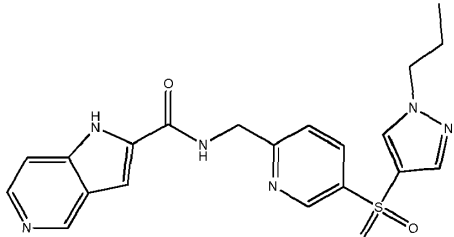
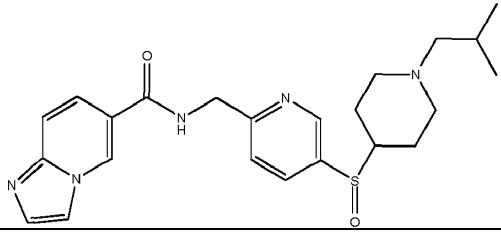
	<p>dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-fluoro-5-metoxifenil)sulfonil-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[2-[etil(metil)-amino]tiazol-5-il]sulfonil-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[2-[etil(metil)amino]tiazol-5-il]sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[2-[etil(metil)-amino]tiazol-5-il]sulfonil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[4-pirrolidin-1-il-1-piperidil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

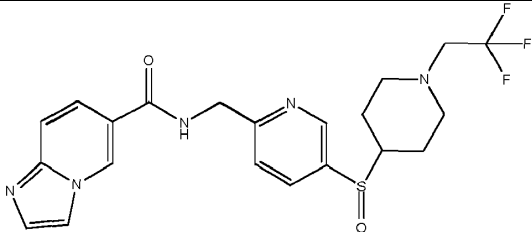
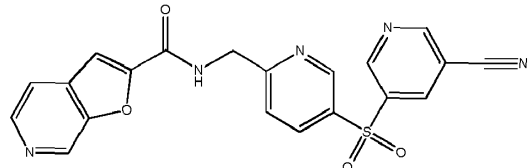
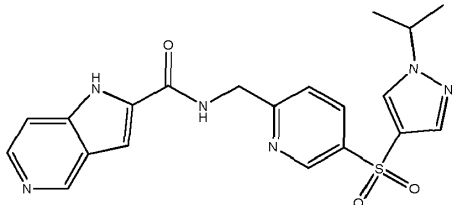
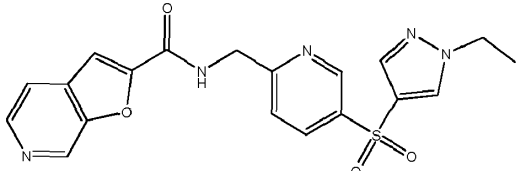
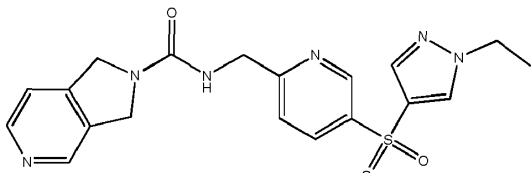
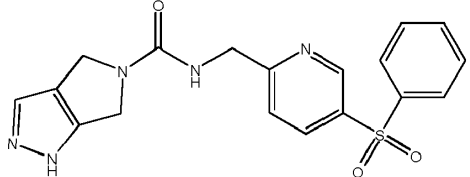
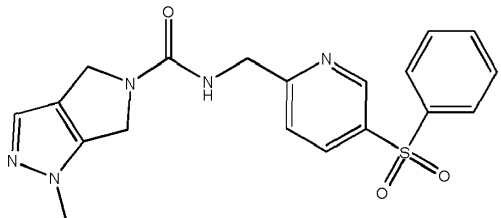
	
	N-[[5-[(4-piperidin-1-yl)pyridin-2-yl]methyl]-1H-pirazo[3,4-b]pyridin-5-carboxamide];
	N-[[5-[(6-amino-3-pyridyl)sulfonyl]-2-pyridyl]methyl]-1,3-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-2-carboxamide];
	N-[[5-[(3-cyanophenyl)sulfonyl]-2-pyridyl]methyl]furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide];
	N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-piperidyl]sulfonyl]-2-pyridyl]methyl]imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamide];
	N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-piperidyl]sulfonyl]-2-pyridyl]methyl]-1H-pirazo[3,4-b]pyridin-5-carboxamide];
	N-[[5-[(3-morpholinofenil)sulfonyl]-2-pyridyl]methyl]imidazo[1,2-

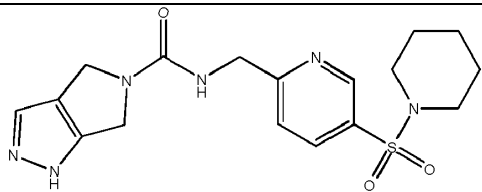
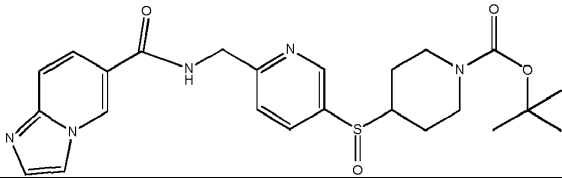
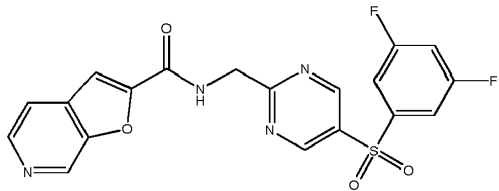
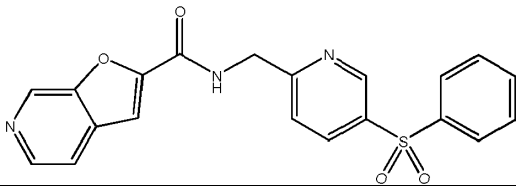
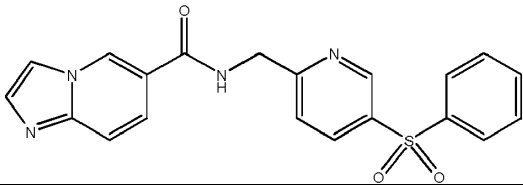
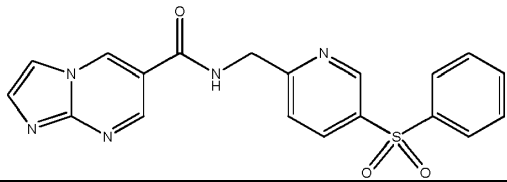
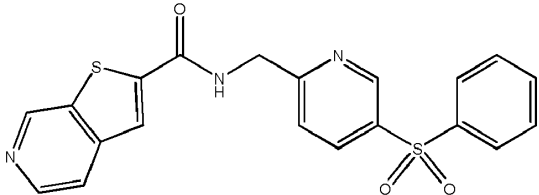


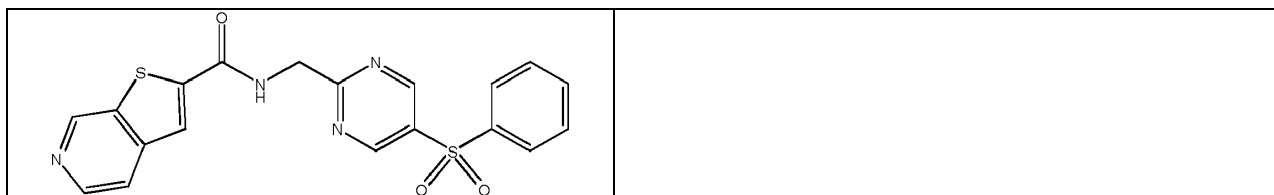
	<p>a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-cianofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-cianofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-morfolinofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-cianofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómero 1);</p>
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómero 2);</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>

	
	<p>N-[[5-[[1-(2-morpholinopiperidin-5-yl)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(3-cloro)piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[2-(2-morfolinopirimidin-5-il)sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>

	
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(3-cloro-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-(1-propilpirazol-4-il)sulfonyl)-2-piridil]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>

	
	N-[[5-[(5-ciano-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(1-isopropilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(1-etilpirazol-4-il)sulfonil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxamida;
	N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]-1-metil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxamida;
	N-[[5-(1-piperidilsulfonil)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxamida;

	
	<p>4-[[6-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil]-3-piridil]-sulfinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil)-sulfonylpirimidin-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(benzenesulfonyl)-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(benzenesulfonyl)-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(benzenesulfonyl)-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(benzenesulfonyl)-2-piridil]metil]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida; y</p>
	<p>N-[[5-(benzenesulfonyl)-pirimidin-2-il]metil]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>



- C225, GLEEVEC®, intron®, Peg-Intron®, combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN®), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin™, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, campath, leucovorina, y dexametasona, bicalutamida, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, letrozol, megestrol, valrubicina, vinblastina y NIASPAN®.

28. La composición farmacéutica de la cláusula 25 comprende además un agente de rescate.

29. La composición farmacéutica de la cláusula 28, en la que el agente de rescate se selecciona entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico y nicotinamida mononucleótido (NMN).

30. Un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad o afección médica mediada por la actividad de NAMPT, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la cláusula 1.

31. Un compuesto para su uso de la cláusula 30, en el que la enfermedad o afección médica es un tumor sólido o líquido, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, enfermedad de Hodgkin, artritis reumatoide, diabetes, aterosclerosis, sepsis, envejecimiento, inflamación.

32. Un compuesto para su uso de la cláusula 30, que comprende además administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epitilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra®), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa®, Tarceva®, C225, GLEEVEC®, intron®, Peg-Intron®, combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina,

- 35 dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN®), pentostatina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin™, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, melfalán, Trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, campath, leucovorina, dexametasona, bicalutamida, clorambucilo, letrozol, megestrol, valrubicina, vinblastina, y NIASPAN®.

33. Un compuesto para su uso de la cláusula 30 que comprende además administrar una cantidad eficaz de un agente de rescate.

34. La composición farmacéutica de la cláusula 33, en la que el agente de rescate se selecciona entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico y nicotinamida mononucleótido (NMN).

50

Esquemas y ejemplos

- Las entidades químicas no limitativas y ejemplares y los métodos útiles para preparar compuestos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de acuerdo con la invención. Aunque se representan y se analizan en el presente documento materiales de partida y reactivos específicos, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos ejemplares preparados por los métodos descritos pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.
- 10 Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas de reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado. A menos que se especifique otra cosa, las variables mostradas en los esquemas a continuación son como se han definido anteriormente con referencia a la Fórmula I.
- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los ya conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento, y aquellas para otros heterociclos descritos en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo Volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9): 1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41: 1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12): 1328-31, (1990), cada uno de los cuales se incorpora expresamente por referencia. Los materiales de partida están disponibles en general a partir de fuentes comerciales, tal como Sigma-Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o se preparan fácilmente usando métodos ya conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo complementos (también disponible a través de la base de datos en línea Beilstein).

Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención y los reactivos e intermedios necesarios se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden, por ejemplo, al menos dos, o de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula I se pueden preparar por un enfoque combinatorio de "fraccionamiento y mezcla" o por múltiples síntesis paralelas usando química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos dos compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En los métodos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer de otro modo separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, 5 medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similar. La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados, tales como, punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos 10 funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción multifásica, y similares.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como la formación de diastereómeros 15 usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr. 1975, 113(3), 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, 20 separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

25 En el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil-b-feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, 30 tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar lugar a la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John 35 Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la fabricación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ - 40 (trifluorometil)fenilo de la mezcla racémica, y analizar el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisómeros (Jacob, et al. J. Org. Chem. 1982, 47, 4165). Los diastereoisómeros estables de compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase 45 estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., 1990) 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

50 Las abreviaturas y los acrónimos utilizados en los siguientes Esquemas y en otras partes en el presente documento se definen como se indica a continuación:

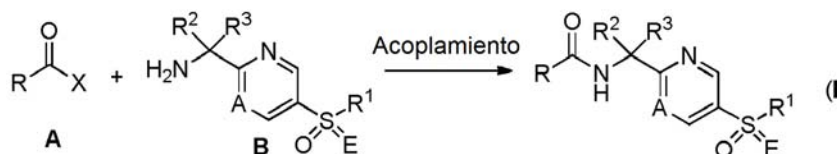
$\text{CDCl}_3$	cloroformo deuterado
$\text{CD}_3\text{OD}$	metanol deuterado
$\delta$	desplazamiento químico (ppm)
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	dimetilsulfóxido deuterado



EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ELSD	Detector evaporativo de dispersión de luz
ESI	ionización por electronebulización
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
h	hora(s)
<sup>1</sup> H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HOBt	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LC/MS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas
MeOH	metanol
min	minutos
MHz	megahertzio
NMP	N-metilpirrolidinona
PDA	Detector de matriz de fotodiodos
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

Los esquemas de reacción generales ejemplares que son útiles en la preparación de compuestos de la invención se describen a continuación.

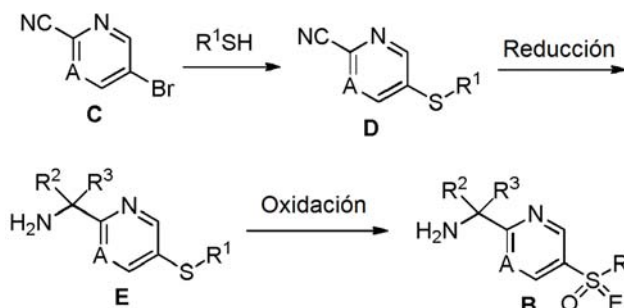
Esquema General A



5

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se ha mostrado anteriormente en el Esquema A. Los Compuestos de Fórmula A, en la que X es, por ejemplo, OH, cloro, o bromo, se hacen reaccionar con aminas B para producir compuestos de Fórmula I. Cuando X es OH, las reacciones de acoplamiento pueden tener lugar en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, HATU o HOBt, y una base (por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, alcóxido sódico o potásico) en un disolvente inerte tal como diclorometano, N,N-dialquilformamida, N,N-dialquilacetamida, dialquileteres, éteres cíclicos, DMSO, o N-metil-2-pirrolidinona, o una mezcla de los mismos, a temperaturas que varían de -78 °C a 200 °C. Como alternativa, los compuestos A, donde X es bromo o cloro, pueden hacerse reaccionar con aminas B en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para formar los compuestos de Fórmula I.

Esquema General B



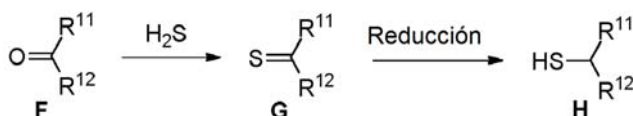
15

Las aminas B, en las que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos H, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema General B. Las ciano-bromo piridinas y pirimidinas de fórmula C están disponibles en el mercado o pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto 2-cloro análogo con cianuro potásico. Los compuestos C se hacen reaccionar con tioles adecuadamente sustituidos R<sup>1</sup>-SH en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como

20

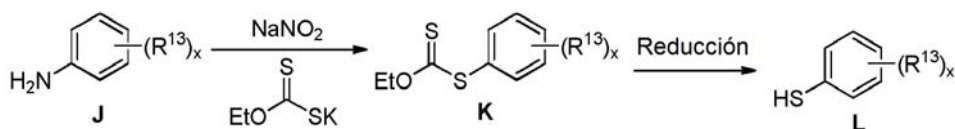
DMSO, DMF o NMP, preferiblemente a temperatura elevada, para formar tioéteres D. El grupo nitrilo de los compuesto D se reduce entonces en condiciones de hidrogenación usando una fuente de hidrógeno tal como gas hidrógeno, o similares, en presencia de un catalizador de metal adecuado tal como níquel Raney, en un disolvente tal como metanol o etanol, para formar las aminas E. El grupo tiol de los compuestos E se oxida entonces en el estado de oxidación de sulfona o sulfóxido usando un oxidante adecuado, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico en un disolvente tal como cloroformo.

## Esquema General C



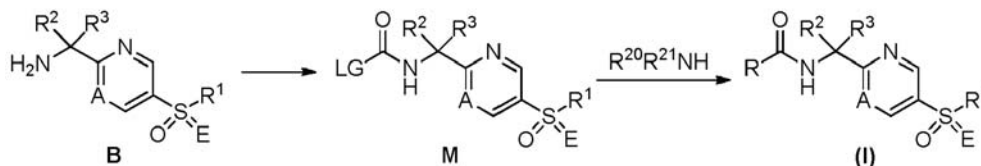
Ciertos tioles útiles en la preparación de compuestos de Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema General C. Las cetonas o aldehídos F, donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se escogen según sea necesario para producir los compuestos de Fórmula I, se hacen reaccionar con hidrogenosulfuro para formar las tionas análogas G, que después se reducen con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, para producir los tioles H. Los tioles H pueden usarse después en métodos tales como los mostrados en el Esquema General B.

## Esquema General D



Los tioles aromáticos útiles en la preparación de compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema General D. Las anilinas J se hacen reaccionar con nitrito sódico y una fuente de azufre, tal como un análogo ditioato, para formar compuestos de fórmula K, que después se reducen con, por ejemplo, cinc, para formar los tioles aromáticos L. Los tioles L pueden usarse después en métodos tales como los mostrados en el Esquema General B.

## Esquema General E



Ciertos compuestos de Fórmula I, en la que el grupo R está conectado al carbonil carbono a través de un átomo de nitrógeno en el grupo R (formando una urea) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema General E. Las aminas B se activan usando métodos conocidos por un experto en la técnica, en los que LG es un grupo saliente adecuado tal como un grupo alcoxi o halo, y los compuestos activados M se hacen reaccionar entonces, in situ o en una etapa de reacción separada, con una amina adecuadamente sustituida R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>NH en presencia de una base tal como una trialkilamina, para formar compuestos de Fórmula I.

Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida, reactivos y condiciones que se describen en los esquemas generales anteriores pueden variarse y pueden emplearse etapas adicionales para producir compuestos incluidos por las presentes invenciones.

Métodos de análisis químicos

A menos que se indique otra cosa, los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron a temperatura ambiente usando una de las siguientes máquinas: Espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de resonancia triple de 5 mm, espectrómetro Bruker Avance DRX400 (400 MHz) con una sonda de triple resonancia de 5 mm, un Bruker Avance DPX 300 (300 MHz) equipado con una sonda de doble frecuencia de 5 mm estándar para la detección de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, un Bruker AVIII (400 MHz) usando una sonda de banda ancha inversa BBI de 5 mm, o un Bruker AVIII (500 MHz) usando una sonda QNP (detección de cuatro núcleos) de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm

con respecto a un patrón interno; tetrametilsilano (ppm = 0,00). Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete.

Se realizaron experimentos de cromatografía líquida de alto rendimiento - espectrometría de masas (LC/MS) para determinar los tiempos de retención (TR) y los iones másico asociados (por ejemplo, [M+H]<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>) usando uno de los siguientes métodos:

Método A

10 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2010EV

15 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, 100 % al 5 % de B en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,7 kv.

20 Método B

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2010EV

25 Parámetros de LC: Columna: Waters XBridge C18, 3,0 x 50 mm, 3,5 µ; Fase móvil A: Agua/Acetato de amonio 5 mM; Fase móvil B: Metanol; Gradiente: 10 % a B al 100 % en 1,8 min, B al 100 % durante 1,3 min, 100 % al 10 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,9 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

30 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,0 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,5 kv.

Método C

35 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2010EV

40 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, 100 % al 5 % de B en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

45 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,5 kv.

Método D

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2010EV

50 Parámetros de LC: Columna: Waters Xselect C18, 3,0 x 50 mm, 3,5 µ; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,9 ml/min; Temperatura de la Columna: 35 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

55 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,5 kv.

Método E

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2010EV

5 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 50 mm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1 min, 100 % al 5 % de B en 0,3 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

10 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,3 kv.

Método F

15 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

15 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % de B al 100 % de B durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: UV y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

20 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 70-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

Método G

25 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020EV

30 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 50 mm x 3,0 mm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,1 min, B al 100 % durante 0,8 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

35 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,05 kv.

Método H

40 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

40 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

45 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

Método I

50 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

55 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 50 x 3,0 mm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de

## ES 2 620 612 T3

nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 70-900 (m/z); Tensión del detector: 1,05 kv.

### Método J

5 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

10 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 50 mm, 2,2 µ; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,05 kv.

### 15 Método K

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

20 Parámetros de LC: Columna: Gemini-NX 3u C18 110A; Fase móvil A: Agua/amoniaco al 0,04 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 35 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

25 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,75 kv.

### Método L

30 Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020EV

35 Parámetros de LC: Columna: Halo C18, 2,7 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/acetato de amonio 5 mM; Fase móvil B: Metanol; Gradiente: 10 % a B al 100 % en 1,8 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 10 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,9 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,9 kv.

### Método M

Instrumento	Berger SFC-MS
Fase móvil A	Dióxido de carbono
Fase móvil B	Metanol con hidróxido de amonio al 0,1 %
Columna	Phenomenex Cellulose-1, 3 µm, 4,6 x 50 mm
Temperatura de columna	40 °C
Gradiente de LC	5-60 % de B en 1,8 min
Caudal de LC	5 ml/min
Longitud de onda UV	254 nm
Espectrómetro de masas	Waters Micromass ZQ
Ionización	ESI+

40

### Método N

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

45 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % de B al 100 % de B durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: UV y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 70-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

Método O

5

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020EV

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 1,2 min, B al 100 % durante 0,9 min, B del 100 % al 5 % en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: archivo de ajuste; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

Método P

Instrumento: SHIMADZU UHPLCMS-2020EV (bomba LC-30AD, gestor de disolvente binario, muestras SIL-30AC Auto, detector SPDM20A, detector Alltech 3300 ELSD)

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 1,6 µm, 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: Detección de matriz de diodos (DAD) y ELSD; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,0 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,9 kv.

30

Método Q

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020EV

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

40

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: archivo de ajuste; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,9 kv.

Método R

45

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: UV y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

50

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,95 kv.

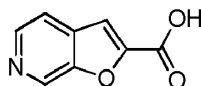
55

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos representativos de la invención. A menos que se especifique de otro modo, todos los reactivos y disolventes fueron de calidad comercial estándar y se usaron sin purificación adicional.

## I. Preparación de Intermedios

## Intermedio 1: Ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

5



10 Etapa 1. 3-Hidroxiisonicotinato de etilo. Una solución de ácido 3-hidroxiisonicotínico (495 g, 3,56 mol) en EtOH (7 l) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (250 ml) se calentó a reflujo durante 72 h y después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en agua (3 l) y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con DCM (2 l x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró a presión reducida para dar 3-hidroxiisonicotinato de etilo (414 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

20 Etapa 2. 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)isonicotinato de etilo. A una solución de trifetilfosfina (780 g, 2,97 mol) en THF (6 l) a -10 °C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (600 ml, 2,97 mol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min y después se añadió gota a gota 3-hidroxiisonicotinato de etilo (414 g, 2,48 mol) en una solución de THF (1 l). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (4 l) y HCl 1 N (2 l). La capa acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo por HCl 1 N (1 l x 2). Las capas acuosas combinadas se ajustaron lentamente a pH 8 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sólido y después se extrajo con acetato de etilo (2 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (380 g, 61 %) en forma de un aceite de color pardo.

25

30 Etapa 3. 3-Hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo. A una suspensión de NaH (72 g, 1,8 mol, suspensión al 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (2 l) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)isonicotinato de etilo (380 g, 1,5 mol) en THF (1 l) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se inactivó cuidadosamente con hielo-agua (1 l). La mezcla resultante se concentró hasta un volumen de 1,2 l, después se diluyó con una solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub> (2,5 l), y se agitó durante 30 min más. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (1 l). El filtrado se lavó con acetato de etilo (1 l x 2) y la capa acuosa se combinó con el sólido y se acidificó cuidadosamente a un pH de 5 con ácido acético. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (210 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo.

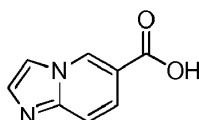
35

40 Etapa 4. 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo. A una solución de 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (210 g, 1,01 mol) y piridina (107 ml, 1,3 mol) en DCM anhidro (3 l) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifílico (203 g, 1,2 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se inactivó con hielo-agua (1 l). La capa acuosa se extrajo con DCM (1 l x 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título (298 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 Etapa 5. Furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo. A una solución de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (298 g, 0,88 mol) en etanol (3 l) se le añadieron Pd al 10 %/C (30 g) y trietilamina (281 ml, 2,02 mol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h y después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título (158 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

50

55 Etapa 6. A una solución de furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (158 g, 0,83 mol) en agua:THF:MeOH (1:1:1, 2,4 l) se le añadió KOH (139 g, 2,49 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se concentró hasta un volumen de 750 ml. A este residuo se le añadió ácido acético hasta un pH ~4. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (300 ml x 2) y se secaron en un horno de vacío durante una noche para dar el compuesto del título (101 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z: 164 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 2: Ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

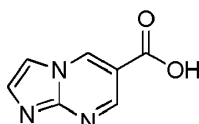
5

Etapa 1. Sal clorhidrato del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico. Una mezcla de 2-cloroacetaldehído (277 g, 40 %) y ácido 6-aminonicotínico (150 g) en EtOH (330 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 8 h. Después de un periodo de refrigeración, un sólido precipitó, se aisló por filtración al vacío, después se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,78 g, 82 %).

10

Etapa 2. Se diluyó la sal clorhidrato del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (170 g) se diluyó con agua (600 ml) y se calentó hasta que dio como resultado una solución transparente, después se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH (2 M) para ajustar el pH = 5-6. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo-H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, después se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el producto del título (107,2 g, 77 %) en forma de un polvo amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,76-12,82 (a, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,64-7,56 (m, 2H). MS (ESI+) m/z: 163 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Intermedio 3: Ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico

20

Etapa 1. (Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico. Se disolvieron 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (100 g, 675 mmol) y formiato de metilo (81 g, 1350 mmol) en THF anhidro (450 ml). Después, se añadió lentamente en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 %; 32,4 g, 810 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se calentó a 50 °C durante 3 h. Durante este periodo, se observó desprendimiento de H<sub>2</sub>. Después de enfriar a ta, el disolvente se eliminó entonces a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 2. 2-Aminopirimidin-5-carboxilato de metilo. El enolato en bruto de la etapa 1 se disolvió en DMF (200 ml), y se añadió clorhidrato de guanidina (64 g, 670 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar el producto deseado (63 g, rendimiento del 61 % en 2 etapas).

30

Etapa 3. Imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo. A una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (100,6 g, 0,51 mol) y 2-aminopirimidin-5-carboxilato de metilo (63 g, 0,41 mol) en etanol (300 ml) se le añadió HBr concentrado (40 %) (55 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a ta, la mezcla se enfrió adicionalmente con un baño de hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío durante una noche para dar el producto deseado (92 g, 87 %).

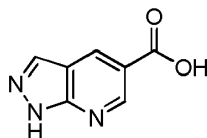
35

Etapa 4. En un matraz de fondo redondo que contenía imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo (92 g, 356,5 mmol), se le añadió agua (200 ml). Después, se añadió gota a gota NaOH (6 N en H<sub>2</sub>O, 2,5 equiv.) con agitación a ta. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadió HCl concentrado (pH = 5-6). La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar aproximadamente 150 ml (3/4 de volumen) y se enfrió con un baño de hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua fría (50 ml) y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (46 g, 79 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,29 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H). MS (m/z, ES<sup>+</sup>): 164,1 [M+H]<sup>+</sup>, 186,1 [M + Na]<sup>+</sup>.

40

50 Intermedio 4: Ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico





**Etapa 1. 1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina.** A una solución de acrilonitrilo (30 ml, 455 mmol) en THF (250 ml), se le añadió gota a gota  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (23,19 ml, 478 mmol) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 h, y después se añadió gota a gota 4-metoxibenzaldehído (55,4 ml, 455 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, y después a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se inactivó mediante la adición de 300 ml de hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), y después las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa 10 N de NaOH, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La filtración, la concentración y la recrystalización con  $\text{Et}_2\text{O}$  dio el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (50 g, 60 %).

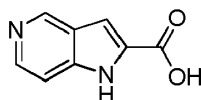
**Etapa 2. 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo.** Se añadió 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina (3,94 g, 19,39 mmol), seguido de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (4 ml, 20 mmol) en un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con un cabezal de destilación para retirar el etanol. La mezcla se calentó a 130°C durante 45 min, después se añadieron 10 ml de difenil éter y la temperatura se elevó a 240°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (4 g, 62 %).

**Etapa 3. 4-Cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo.** Se añadió  $\text{POCl}_3$  (10 ml) a 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (7,5 g, 19,39 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana, un sólido de color amarillo claro (6,4 g, 80 %).

**Etapa 4. 1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo.** A una solución de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (5,9 g, 17 mmol) en THF (50 ml), se le añadió trietilamina (1,7 g, 17 mmol), seguido de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (300 mg). La mezcla se agitó a ta durante 3 h en una atmósfera de  $\text{H}_2$ . La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La filtración y la concentración dieron un compuesto diana en forma de un sólido de color gris claro (5,3 g, 100 %).

**Etapa 5.** Se disolvió 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (4,4 g, 14 mmol) en TFA (158 ml) y se calentó a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h, y después se concentró a sequedad. El residuo se vertió en hielo-agua, después se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M) hasta que el pH fue de aproximadamente 14. El sólido formado se retiró por filtración, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa se le añadió HCl concentrado hasta que el pH fu de aproximadamente 7. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 80 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14,38-13,62 (a, 1 H), 9,07 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 8,81 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS ( $m/z$ , ESI+): 164 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### Intermedio 5: Ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxílico



**Etapa 1. 3-Yodopiridin-4-amina.** En un matraz de 3 bocas de 2 l se añadió una solución de 38 ml de ácido sulfúrico concentrado en 200 ml de agua. La solución se enfrió con un baño de hielo-agua, y después se añadieron en lotes 4-aminopiridina (200 g, 2,12 mol) y ácido acético (700 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo. Tanto el yodo (189 g, 0,745 mol) como el ácido peryódico dihidrato (97 g, 0,424 mol) estaban igualmente divididos en cuatro partes. Se añadió un lote de yodo y después se añadió un lote de ácido peryódico dihidrato 15 min más tarde. Después de 30 min, se añadieron de la misma manera un nuevo lote de yodo y ácido peryódico dihidrato. Cuando se añadieron los cuatro lotes de yodo y ácido peryódico dehidrato, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h más.

Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua mientras se agitaba, y después se añadió una solución al 40 % de NaOH en agua hasta un pH > 9. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> para destruir el yodo sin reaccionar. Después de enfriar a ta, se realizó una filtración. El sólido recogido se purificó adicionalmente por

5

Etapa 2. En un matraz de 3 bocas de 2 l se añadieron DMF (700 ml), trietileno diamina (168 g, 1,5 mol), y 4-amino-3-yodopiridina (24, 110 g, 0,5 mol). La mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadió lentamente ácido pirúvico (132 g, 1,5 mol) seguido de acetato de paladio (4,49 g, 0,02 mol). En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 115 °C. La reacción generó efervescencia. La mezcla de reacción se mantuvo a 115-120°C durante

10

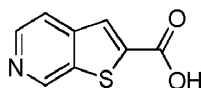
11 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua (500 ml), y se añadió HCl concentrado para ajustar el pH a <1. La mezcla se enfrió añadiendo hielo y se realizó una filtración. La torta obtenida de este modo era un sólido de color parduzco negro.

La torta anterior se añadió en 500 ml de agua. Se añadió HCl concentrado (para asegurar una protonación completa) seguido de 5 g de carbono activo. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 min y después se realizó la filtración mientras estaba caliente. El sólido se descartó y el filtrado caliente se puso en un refrigerador para permitir la precipitación de la sal HCl del producto deseado. Después de la refrigeración, se realizó una filtración que proporcionó un sólido de color pardo oscuro con un peso húmedo de 48 g en forma de la sal HCl del producto deseado.

20

Después, el sólido se añadió a 250 ml de agua y la mezcla se calentó hasta que dio como resultado una solución transparente. Se añadió lentamente NaOH sólido para ajustar el pH a 5-6, y después se añadieron carbono activo y 500 ml más de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, y después se realizó la filtración mientras estaba caliente. La torta resultante se añadió a 750 ml de agua, se calentó a reflujo y se filtró de nuevo. La torta obtenida de este modo se descartó. Los dos lotes de filtrado se combinaron y se enfriaron en un refrigerador. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, y después se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (25 g, 31 %). MS (*m/z*, ES<sup>-</sup>): 161,1 [M-1], 323,1 [2M-1]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,20 (s a, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1 H).

30 Intermedio 6: Ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Etapa 1. 3,5-Dibromoisonicotinaldehído. Se añadió diisopropilamida de litio (507 mmol, 1,2 equiv.) a 200 ml de THF seco a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió gota a gota una solución de 3,5-dibromopiridina (100 g, 424 mmol) en 537 ml de THF seco durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota formiato de etilo (34,4 g, 465 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 min, y después la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada enfriada con hielo de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con 3 x 500 ml de EtOAc. La capa orgánica se concentró para proporcionar un sólido de color pardo, que se filtró a través de una capa de gel de sílice (eluida con diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (70 g, 63 %).

Etapa 2: 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo. Se añadió 3,5-dibromoisonicotinaldehído (80 g, 303 mmol) seguido de carbonato de cesio (98 g, 302 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 l que contenía THF (1,3 l) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió mercaptoacetato de metilo (32 g, 302 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró para dar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por recristalización en acetato de etilo para dar el producto deseado (60 g, 73 %).

50

Etapa 3. Tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo. Se mezclaron 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (115 g, 423 mmol), TEA (42,7 g, 423 mmol), THF (1,5 l) y MeOH (500 ml) y se desgasificaron. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 14,7 g, 13,9 mmol). La mezcla se hidrogenó con un aparato Parr a 45 psi (310,26 kPa) de H<sub>2</sub> durante 3 días. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (65 g, 80 %).

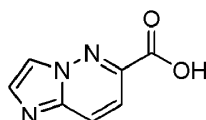
55

Etapa 4. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con un agitador situado en la parte superior y un

termopar se cargó con tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (130 g, 674 mmol) y agua (650 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (10 N) con agitación a 20°C. Durante los siguientes 20 min, la temperatura se elevó a 25 °C y el sólido se disolvió. Después de 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl concentrado (1,5 equiv.) con agitación rápida, generando una suspensión espesa. Después de agitar durante 1 h, la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (105,5 g, 88 %). MS (m/z, ES<sup>-</sup>): 178,0 [M-1]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,24 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H).

Intermedio 7: Ácido imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico

10



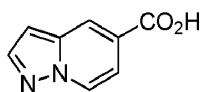
Etapa 1. 6-Cloro-imidazo[1,2-b]piridazina. Una solución de 6-cloro-1,2-diazinan-3-amina (10 g, 73,75 mmol, 1,00 equiv.), 2-bromo-1,1-dimetoxietano (50 g, 295,83 mmol, 4,01 equiv.) y HBr (40 %, 45 ml) en etanol (100 ml) se agitó durante una noche a 90 °C. La mayor parte del etanol se retiró a presión reducida y después el valor del pH de la solución se ajustó a 10 con una solución acuosa al 5 % de carbonato potásico. La mezcla resultante se extrajo con 6 x 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2~1/1) para dar 6,5 g (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s, 1 H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H).

Etapa 2. Éster metílico del ácido imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico. Una mezcla de 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (200 mg, 1,30 mmol, 1,00 equiv.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (200 mg, 0,28 mmol, 0,22 equiv.), y trietilamina (0,5 ml) en metanol (4 ml) se agitó en monóxido de carbono (10 atm) en un reactor a presión de 50 ml durante una noche a 110 °C. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 100 mg (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Etapa 3. Una mezcla de éster metílico del ácido imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (900 mg, 5,08 mmol, 1,00 equiv.) y una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico (15 ml, 3,75 equiv.) en THF (3 ml) se agitó durante una noche a ta. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con HCl 1 M. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 3 g del producto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. LC/MS (Método A, ESI): TR = 0,43 min, *m/z* = 164,0 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Intermedio 8: Ácido pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico



Etapa 1. Yoduro de 1-amino-4-metoxipiridinio. Una solución de ácido aminooxisulfónico (11,4 g, 100,80 mmol, 0,50 equiv.) y 4-metoxipiridina (22 g, 201,60 mmol, 1,00 equiv.) en agua (200 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h a 90°C. Se añadió carbonato potásico (14 g, 101,30 mmol, 0,50 equiv.) a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y después se añadió etanol (150 ml) para disolver el residuo. El material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se enfrió a -20°C y después se añadió ácido yodhídrico (16 g, 40 %). La solución resultante se agitó durante 1 h a -20 °C. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol frío para dar 9,3 g (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. TLC: 1:5 de MeOH/DCM, *F<sub>r</sub>* = 0,02.

Etapa 2. Éster metílico del ácido 5-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico. Una mezcla de yoduro de 1-amino-4-metoxipiridinio (6 g, 23,80 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (5 g, 36,18 mmol, 1,50 equiv.), y propiolato de metilo (2 g, 23,79 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h a ta. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 150 ml de diclorometano y después se lavó con 1 x 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1:3) para dar 1,5 g (31 %) del producto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método D, ESI): TR =

50

1,30 min,  $m/z = 207,0$   $[M+H]^+$ .

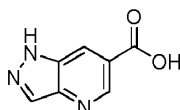
**Etapa 3. Pirazolo[1,5-a]piridin-5-ol.** Una mezcla de 5-metoxipirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv.) en HBr al 40 % (5 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el valor del pH de la solución se ajustó a 8 con una solución 5 M de hidróxido potásico. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de éter. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3 a 1:1) para producir 20 mg (31 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método D, ESI): TR = 0,41 min,  $m/z = 135,0$   $[M+H]^+$ .

**Etapa 4. Pirazolo[1,5-a]piridin-5-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.** Una mezcla de pirazolo[1,5-a]piridin-5-ol (300 mg, 2,24 mmol, 1,00 equiv.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,5 ml) en piridina (5 ml) se agitó durante 10 h a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 1 x 10 ml de una solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 200 mg (34 %) del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método B, ESI): TR = 2,13 min,  $m/z = 267,0$   $[M+H]^+$ .

**Etapa 5. Éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico.** Una mezcla de pirazolo[1,5-a]piridin-5-il éster ácido trifluorometanosulfónico (200 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (227 mg, 2,24 mmol, 3,00 equiv.), DMSO (98 mg, 1,25 mmol, 1,67 equiv.), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (53 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv.) en metanol (20 ml) se agitó en monóxido de carbono (10 atm) durante 16 h a 100°C en un reactor a presión de 50 ml. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a ta y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 130 mg del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,36 min,  $m/z = 177,0$   $[M+H]^+$ .

**Etapa 6.** Una mezcla de éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (130 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido potásico (1 g, 17,82 mmol, 24,15 equiv.) en metanol (2 ml), THF (2 ml), y agua (5 ml) se agitó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se lavó con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se recogió y el valor del pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1 N. La solución se extrajo con 5 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 100 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método G, ESI): TR = 1,32 min,  $m/z = 163,0$   $[M+H]^+$ .

#### Intermedio 9: Ácido 1H-pirazolo[4.3-b]piridin-6-carboxílico



**Etapa 1. 5-Bromo-2-metil-piridin-3-ilamina.** A una mezcla agitada de limaduras de hierro (5 g, 89,29 mmol, 3,88 equiv.) y cloruro de amonio (1 g, 18,70 mmol, 0,81 equiv.) en etanol (66 ml) y agua (33 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (5 g, 23,04 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (50 ml) a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 90 °C y después se enfrió a ta. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 1,6 g (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,81 min,  $m/z = 187,0$ ; 189,0  $[M+H]^+$ .

**Etapa 2. N-(5-Bromo-2-metil-piridin-3-il)-acetamida.** Una solución de 5-bromo-2-metil-piridin-3-ilamina (3 g, 16,04 mmol, 1,00 equiv.) en anhídrido acético (20 ml) y ácido acético (10 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 2,6 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,05 min,  $m/z = 229,0$ ; 231,0  $[M+H]^+$ .

**Etapa 3. 1-(6-Bromo-pirazolo[4.3-b]piridin-1-il)-etanova.** Una mezcla de N-(5-bromo-2-metil-piridin-3-il)-acetamida (3,5 g, 15,28 mmol, 1,00 equiv.), nitrito de isopentilo (4 g, 34,73 mmol, 2,27 equiv.), acetato potásico (20 g), y anhídrido acético (30 ml) en tolueno (150 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el material sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el

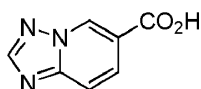
residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar en 2 g (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,44 min,  $m/z$  = 240,0; 242,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 4. Éster metílico del ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico. Una mezcla de 1-(6-bromo-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)-etanona (2 g, 8,33 mmol, 1,00 equiv.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1 g, 1,42 mmol, 0,17 equiv.), y trietilamina (2,5 ml) en metanol (70 ml) se agitó durante una noche en monóxido de carbono (10 atmósferas) a 100°C en un reactor a presión de 100 ml. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el material sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice  
10 eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 0,8 g (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo,  $F_r$  = 0,2.

Etapa 5. Una solución de éster metílico del ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (200 mg, 5,00 mmol, 4,43 equiv.) en agua (10 ml) se agitó durante una noche a ta.  
15 Después de la finalización de la reacción, el valor del pH de la solución se ajustó a 3 con HCl concentrado. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 1 g de producto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,91 min,  $m/z$  = 164,0; 242,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 10: Ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

20



Etapa 1. N'-(5-Bromo-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina. Una solución de 5-bromopiridin-2-amina (4 g, 23,12 mmol, 1,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (9,6 ml, 3,00 equiv.) en DMF (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h a 130°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío para dar 4 g  
25 (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite. TLC: 1:5 de MeOH/DCM,  $F_r$  = 0,6.

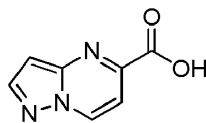
Etapa 2. 6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de N'-(5-bromo-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (4 g, 17,54 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (40 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadieron  
30 piridina (4 ml, 2,00 equiv.) y ácido (aminooxi)sulfónico (3,6 g, 31,83 mmol, 1,30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a ta. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y después se lavó con 1 x 50 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico y 2 x 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar 2,5 g  
35 (72 %) del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método D, ESI): TR = 1,15 min,  $m/z$  = 198,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3. Éster metílico del ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. Una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,4 g, 12,12 mmol, 1,00 equiv.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (800 mg, 1,14 mmol, 0,10 equiv.) y trietilamina (4 g, 39,53 mmol, 3,00 equiv.) en DMSO (1,6 g, 20,48 mmol, 1,67 equiv.) y metanol (50 ml) se agitó en  
40 monóxido de carbono (10 atm) durante 20 h a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con salmuera (50 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar 0,98 g (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido en bruto. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,04 min,  $m/z$  = 178,0 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Etapa 4. Una solución de éster metílico del ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) en THF (2 ml) se añadió a una solución de hidróxido potásico (1 g, 17,82 mmol, 15,79 equiv.) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 h a ta. Después de la finalización de la reacción, el valor del pH de la solución se ajustó a 5-6 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas  
50 combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 112 mg (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método C, ESI): TR = 0,9 min,  $m/z$  = 164,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 11: Ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico



5 Etapa 1. 4H-Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona. Una solución de 1 H-pirazol-3-ilamina (7 g, 84,24 mmol, 1,00 equiv.) y prop-2-inoato de etilo (50 ml) en dioxano (10 g, 1,21 equiv.) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el producto precipitado se recogió por filtración para dar 4 g (36 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,04 (s, 1 H), 8,41-8,44 (m, 1 H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 5,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (m, 1 H).

10 Etapa 2. 5-Cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina. Una solución de 4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona (1 g, 7,40 mmol, 1,00 equiv.) en oxicluro de fósforo (15 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 0,6 g (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,21 min, *m/z* = 154,0 [M+H]<sup>+</sup>.

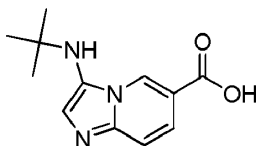
15 Etapa 3. Éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico. Una mezcla de 5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2 g, 13,02 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (4 ml), metanol (80 ml), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1 g, 1,42 mmol, 0,11 equiv.) se agitó en un reactor a presión de 100 ml durante una noche a 100°C en 10 atmósferas de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 1,2 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,09 min, *m/z* = 178,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Etapa 4. A una solución de éster metílico del ácido metil pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (5 ml) se le añadió HCl concentrado (37 %, 5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 120°C, y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de agua y después se ajustó a pH 5 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. El producto precipitado se recogió por filtración y después se secó al aire para dar 0,08 g (87 %) de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,95 min, *m/z* = 164,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

30 Intermedio 12: Ácido 3-terc-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



35 Etapa 1. Éster metílico del ácido 3-terc-Butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico. A una solución de 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (3,8 g, 24,98 mmol, 1,00 equiv.) y ácido 2-oxoacético hidrato (3,9 g, 42,39 mmol, 1,70 equiv.) en metanol (120 ml) se le añadió ácido perclórico (250 mg, 2,50 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió 2-isociano-2-metilpropano (2,08 g, 25,02 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/acetato de etilo (2:1) para dar 850 mg (14 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97-8,96 (dd, *J* = 0,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,69-7,65 (dd, *J* = 4,2, 9,6 Hz, 1 H), 7,53-7,50 (dd, *J* = 4,2, 9,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 3,96 (s, 3H), 1,23(s, 9H).

40

Etapa 2. 3-terc-Butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato sódico. A una solución de éster metílico del ácido 3-terc-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (300 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (97 mg, 2,42 mmol, 2,00 equiv.) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 46 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se inactivó mediante la adición de 0,15 ml de HCl. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 345,6 mg (en bruto) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,02 min, *m/z* = 234,0 [M+H - 22]<sup>+</sup>.

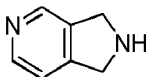
45

50 Etapa 3. Se disolvió 3-terc-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato sódico (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (10 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice

eluida con diclorometano/metanol (20:1) para dar 150 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método F, ESI): TR = 0,94 min,  $m/z$  = 234,0  $[M+H]^+$ .

Intermedio 13: 2,3-Dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina.

5



10 Etapa 1. N-(Prop-2-in-1-il)carbamato de etilo. A una solución de prop-2-in-1-amina (11,5 g, 208,79 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (9,1 g, 227,50 mmol, 1,09 equiv.) en agua (40 ml) y tolueno (110 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (23,9 g, 220,23 mmol, 1,05 equiv.) en 20 min con agitación a 10°C. La solución resultante se agitó durante una noche a ta y después se extrajo con 3 x 100 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío para dar 15 g (57 %) de N-(prop-2-in-1-il)carbamato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo (1:2),  $F_r$  = 0,5.

15

20 Etapa 2. Pirimidin-5-carboxaldehído. A una solución de 5-bromopirimidina (2 g, 12,58 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml) situada en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se le añadió n-butil litio (1,1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h más. Después, se añadió formiato de etilo (5,2 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h a -78 °C. La mezcla resultante se calentó a 0°C y se lavó con 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó con carbonato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 11 g de pirimidin-5-carboxaldehído en bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo (1/1),  $F_r$  = 0,2.

25 Etapa 3. Pirimidin-5-ilmetanol. Una mezcla de pirimidin-5-carboxaldehído (2 g, 18,50 mmol, 1,00 equiv.) y borohidruro sódico (2 g) en metanol (100 ml) se agitó a 0 - 10°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (50:1) para producir 1,2 g (59 %) de pirimidin-5-ilmetanol (disponible en el mercado, CAS 25193-95-7) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método N ESI): TR = 0,74 min,  $m/z$  = 111,0  $[M+H]^+$ .

30

35 Etapa 4. 5-(Clorometil)pirimidina. A una solución de pirimidin-5-ilmetanol (1,1 g, 10 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 ml) con agitación. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h y después se concentró al vacío para dar 1,1 g de 5-(clorometil)pirimidina en bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo (1:1),  $F_r$  = 0,4.

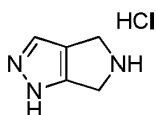
35

40 Etapa 5. N-(prop-2-in-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)carbamato de etilo. Una mezcla de N-(prop-2-in-1-il)carbamato de etilo (1,27 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de benciltrietilamonio (500 mg, 2,60 mmol, 0,26 equiv.), 5-(clorometil)pirimidina (1,28 g, 9,96 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido potásico (3 g, 53,47 mmol, 5,37 equiv.) en tolueno (30 ml) se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 0,3 g (14 %) de N-(prop-2-in-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)carbamato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,16 (s, 1 H), 8,73 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,11-4,26 (m, 4H), 2,28 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 1,30 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

45 Etapa 6. 1H,2H,3H-Pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxilato de etilo. Una mezcla de N-(prop-2-in-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)carbamato de etilo (1 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv.) en xileno (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 150°C durante 2 días. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 0,4 g (46 %) de 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido en bruto de color pardo claro.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,53-8,93 (m, 2H), 7,24 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1 H), 4,73-4,80 (m, 4H), 4,22-4,33 (m, 2H), 1,33-1,49 (m, 3H).

50

55 Etapa 7. 2,3-Dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina. Una mezcla de 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de etilo (400 mg, 2,4 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de bario (0,8 g) en agua (100 ml) se agitó durante una noche a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el material sólido se recogió por filtración. El residuo se agitó en acetato de etilo caliente (150 ml) y después se filtró para retirar el material sólido. El filtrado se concentró al vacío para dar 0,18 g (72 %) de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina en forma de un aceite de color amarillo claro.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1 H), 8,41-8,45 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 4,25 (s, 2H), 4,22 (s, 2H).

Intermedio 14.

5

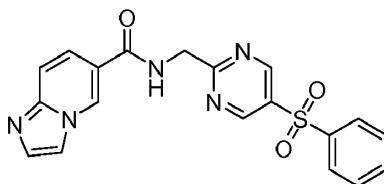
Etapa 1. 2H,4H,5H,6H-Pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,16 mmol, 1,00 equiv.) e hidrazina hidrato (340 mg, 6,79 mmol, 1,63 equiv.) en etanol (10 ml) se agitó durante 5 h a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 a 1:2) para dar 250 mg (29 %) de 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,30 min,  $m/z$  = 210,0 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa 2. Una solución de 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,19 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en 20 ml de HCl concentrado y después se concentró al vacío de nuevo para producir 200 mg de clorhidrato de 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato en bruto en forma de un sólido de color rojo oscuro. LC/MS (Método C, ESI): TR = 0,46 min,  $m/z$  = 110,0 [M+H]<sup>+</sup>.

II. Preparación de Compuestos de ejemplo

20

Ejemplo 8: (5-Bencenosulfonil-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.



Etapa 1. 5-Bromopirimidin-2-carbonitrilo. Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (20 g, 103,40 mmol, 1,00 equiv.), 1, 4-diaza-biciclo[2,2,2]octano (2,32 g), y carbonitrilo potásico (6,72 g, 103,20 mmol, 1,00 equiv.) en agua (54,2 ml) y DMSO (80 ml) se agitó durante una noche a ta. Después, se añadió agua (50 ml) y la solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 16 g (84 %) de 5-bromopirimidin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 2H).

Etapa 2. 5-(Fenilsulfanil)pirimidin-2-carbonitrilo. Una mezcla de 5-bromo-pirimidin-2-carbonitrilo (2,0 g, 10,87 mmol, 1,00 equiv.), bencenotiol (1,1 g, 9,98 mmol, 0,92 equiv.), y carbonato de cesio (7,08 g, 21,73 mmol, 2,00 equiv.) en 1-metilpirrolidin-2-ona (10 ml) se agitó durante 2 h a 100°C. La solución resultante se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 3 x 50 ml de éter. Las capas orgánicas se combinaron se lavaron con 3 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para dar 1,1 g (47 %) de 5-(fenilsulfanil) pirimidin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H).

40

Etapa 3: [5-(Fenilsulfanil) pirimidin-2-il]metanamina. Una mezcla de 5-(fenilsulfanil)pirimidin-2-carbonitrilo (1,1 g, 5,16 mmol, 1,00 equiv.), Ni Raney (0,2 g), e hidróxido de amonio (2 ml, solución acuosa al 28-30 %) en metanol (10 ml) se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 4 h a ta. Después, el catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 2,1 g de [5-(fenilsulfanil)pirimidin-2-il]metanamina en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (Método A, ESI): TR = 1,19 min,  $m/z$  = 218,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: N-[5-(fenilsulfanil)pirimidin-2-il]metil]carbamat de terc-butilo. A una solución de [5-(fenilsulfanil)pirimidin-2-il]metanamina (2,1 g, 9,66 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (1,49 g, 14,72 mmol, 1,52 equiv.) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,32 g, 10,63 mmol, 1,10 equiv.) en diclorometano (10 ml) en 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y después se diluyó con 20 ml de



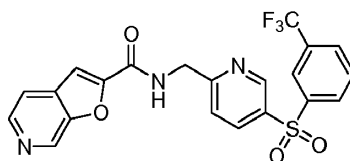
agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) para dar 1,1 g (36 %) de N-[[5-(fenilsulfanil)pirimidin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (Método A, ESI): TR = 1,72 min, m/z = 318,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa 5: N-[[5-(bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. A una solución de N-[[5-(fenilsulfanil)pirimidin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1,1 g, 3,47 mmol, 1,00 equiv.) en cloroformo (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (3 g, 17,38 mmol, 5,02 equiv.) en cloroformo (15 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a ta y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml). El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con una solución 3 N de hidróxido potásico. La mezcla se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 0,5 g (41 %) de N-[[5-(bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,46 min, m/z = 350,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa 6: [5-(Bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metanamina. Se burbujeó gas hidrogenocloruro en una solución de N-[[5-(bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a ta. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con hidróxido sódico 1 N. La mezcla resultante se extrajo por 2 x 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío para dar 360 mg de [5-(bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metanamina en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (Método A, ESI): TR = 1,13 min, m/z = 250,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Etapa 7: N-[[5-(Bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. Una solución de [5-(bencenosulfonil)pirimidin-2-il]metanamina (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.), ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (78 mg, 0,48 mmol, 1,20 equiv.), EDCI (230 mg, 1,48 mmol, 3,69 equiv.), trietilamina (120 mg, 1,19 mmol, 2,96 equiv.), y HOBt (80 mg, 0,59 mmol, 1,48 equiv.) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 3 x 30 ml de salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#-Waters 2767-2(HPLC-08)): Columna, Xbridge Prep Fenilo, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con amonio bicarbonato 50 mmol y acetonitrilo (acetonitrilo al 10,0 % hasta el 33,0 % en 2 min, hasta el 53,0 % en 8 min, hasta el 100,0 % en 1 min, descenso al 10,0 % en 1 min); Detector, UV 220 nm para dar 30,8 mg (20 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,24 (s, 2H), 9,05 (s, 1 H), 8,08-8,06 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,75-7,70 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67-7,60 (m, 4H), 4,90-4,87 (m, 2H). LC/MS (Método J, ESI): TR = 1,25 min, m/z = 393,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 22: [5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



40 Etapa 1: 5-[[3-(Trifluorometil)fenil]sulfanil]piridin-2-carbonitrilo. Una mezcla de 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (2,1 g, 11,48 mmol, 1,02 equiv.), 3-(trifluorometil)benceno-1-tiol (2 g, 11,22 mmol, 1,00 equiv.), y carbonato potásico (3,1 g, 22,43 mmol, 2,00 equiv.) en DMF (40 ml) se agitó durante una noche a 120°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 60 ml de hielo-agua. La solución resultante se extrajo con 4 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50) para dar 2,2 g (70 %) de 5-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridin-2-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48-8,49 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,55 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 3H).

50 Etapa 2: 5-(3-(Trifluorometil)fenilsulfonil)-picolinonitrilo. A una solución de 5-(3-(trifluorometil)fenil)picolinonitrilo (900 mg, 3,21 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml) se le añadió en pequeñas porciones ácido m-cloroperbenzoico (4,1 g, 23,84 mmol, 7,42 equiv.) a 0°C. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h y después se inactivó con una solución saturada de bisulfito sódico. La mezcla resultante se extrajo con 4 x 50 ml de

diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 800 mg (80 %) de 5-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo,  $F_r = 0,6$ .

5

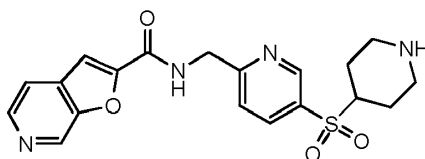
Etapa 3: (5-[[3-(Trifluorometil) bencenol sulfonil] piridin-2-il]metanamina. A una mezcla de Ni Raney (15 g) y 5-(3-(trifluorometil) fenilsulfonil)picolinonitrilo (2,2 g, 7,05 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (150 ml) se le añadió gota a gota hidrazina hidrato (15 ml) con agitación a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a ta. El catalizador de níquel se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y la solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 1,6 g (72 %) de (5-[[3-(trifluorometil) benceno] sulfonil] piridin-2-il) metanamina en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (s, 1 H), 8,12 (m, 3H), 7,78 (m, 1 H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 4,09 (s, 2H).

10

15 Etapa 4. Una solución de ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (60 mg, 0,37 mmol, 1,16 equiv.) EDCI (70 mg, 0,37 mmol, 1,15 equiv.), HOBt (45 mg, 0,33 mmol, 1,05 equiv.), y trietilamina (0,5 ml) en DMF (4 ml) se agitó durante 10 min a ta. Después, se añadió (5-[[3-(Trifluorometil) benceno] sulfonil] piridin-2-il)metanamina (100 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La solución resultante se diluyó con 120 ml de acetato de etilo y se lavó con 2 x 100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1-1:9) para dar 46,4 mg (32 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,59 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 9,15 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,38 (m, 2H), 8,31 (m, 2H), 8,07 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,79 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 4,62 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H). LC/MS (Método F, ESI): TR = 1,44 min,  $m/z = 462,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

25 Ejemplo 26: [5-(Piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



30 Etapa 1: 4-Sulfanilidenopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se burbujeó gas hidrogenosulfuro en una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 g, 150,57 mmol, 1,00 equiv.) en isopropanol (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0-10°C. La mezcla resultante se concentró al vacío hasta la mitad del volumen y después se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo):  $F_r = 0,4$ .

35

Etapa 2: 4-Sulfanilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. La solución de 4-sulfanilidenopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (32 g, 148,62 mmol, 1,00 equiv.) obtenida en la etapa anterior se diluyó con etanol (300 ml) y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió borohidruro sódico (23 g, 624,58 mmol, 4,20 equiv.) a la solución de reacción en porciones en 20 min a 0-10°C. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (40 ml) y se agitó durante 2 h a 80°C y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de agua y después se extrajo con 2 x 300 ml de éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2 x 200 ml de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 17 g (53 %) de 4-sulfanilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. TLC (5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo):  $F_r = 0,35$ .

40

45 Etapa 3: 4-[(6-Cianopiridin-3-il)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (7,6 g, 40,70 mmol, 1,00 equiv, 98 %), 4-sulfanilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28 g, 83,74 mmol, 2,06 equiv.), y carbonato potásico (11,6 g, 82,38 mmol, 2,02 equiv., 98 %) en DMSO (150 ml) se agitó durante una noche a 120°C. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 100 ml de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 3,41 g (26 %) de 4-[(6-cianopiridin-3-il)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,57 min, sin señal MS.

50

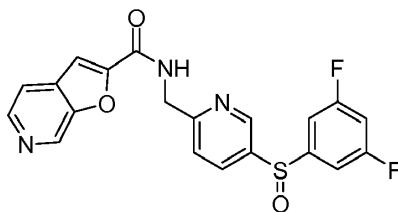
Etapa 4: 4-(6-Cianopiridin-3-sulfonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-[(6-cianopiridin-3-il)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,412 g, 10,47 mmol, 1,00 equiv.) en cloroformo (100 ml) se le añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (5,52 g, 31,35 mmol, 2,99 equiv.) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 50 min a ta y después se diluyó con 200 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con una solución saturada de sulfito sódico (3 x 100 ml), una solución 1 M de hidróxido sódico (3 x 100 ml), y salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar 1,3 g (35 %) de 4-(6-cianopiridin-3-sulfonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,17-9,16 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,35-8,33 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1 H), 4,28 (s a, 2H), 3,18-3,10 (m, 1 H), 2,70 (s a, 2H), 2,03-2,00 (d, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 5: 4-[6-(Aminometil)piridin-3-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(6-cianopiridin-3-sulfonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,84 mmol) en metanol (20 ml) se le añadieron Ni Raney (100 mg) e hidróxido de amonio (1 ml, solución acuosa al 28-30 %). La solución resultante se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 h a ta. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (20/1) para dar 181 mg (61 %) de 4-[6-(aminometil)piridin-3-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color verde. LC/MS (Método K, ESI): TR = 1,51 min, m/z = 356,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 6: 4-[6-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]metil)piridin-3-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 4-[6-(aminometil)piridin-3-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,25 mmol), ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (49,5 mg, 0,30 mmol, 1,20 equiv.), EDCI (96 mg, 0,49 mmol), HOBT (51 mg, 0,37 mmol), y trietilamina (77 mg, 0,75 mmol, 3,01 equiv., 98 %) en DMF (1 ml) se agitó durante una noche a ta. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua y la solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío para dar 104 mg (84 %) de 4-[6-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]metil)piridin-3-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (Método F, ESI): TR = 1,15 min, m/z = 501,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 7. Una solución de 4-[6-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]-metil)piridin-3-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,20 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo. A la solución orgánica se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico para ajustar su pH a 8. La mezcla se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Xbridge C18, 19 x 15 mm, fase móvil: CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> (10 mmol/l) en agua, 12-25 %, flujo: 20 ml/min, 10 min, Detector, UV a 254 nm) para dar 10,6 mg (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04-9,03 (d, J = 3 Hz, 2H), 8,98 (s, 1 H), 8,50-8,49 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8,15-8,11 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,63-7,62 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7,58-7,50 (m, 2H), 4,90-4,88 (d, 2H), 3,18-3,07 (t, 2H), 3,04-2,98 (m, 1 H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,03-1,99 (d, 2H), 1,52 (s, 2H). LC/MS (Método H, ESI): TR = 0,89 min, m/z = 400,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplos 28 y 29: [5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (isómeros R y S).



45

Etapa 1: [(3,5-Difluorofenil)sulfanil]metanotioato. A una solución de 3,5-difluoroanilina (20 g, 154,91 mmol, 1,00 equiv.) en HCl 6 N (200 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (11 g, 159,43 mmol, 1,03 equiv.) en agua (60 ml) con agitación en 20 min. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0-5 °C. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se añadió gota a gota a una solución de etil sulfanilmetanotioato potásico (50 g, 409,14 mmol, 2,64 equiv.) en agua (80 ml) con agitación en una atmósfera de nitrógeno a 70°C en 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo.

50

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 36 g (99 %) de [(3,5-difluorofenil)sulfanil]metanotioato de etilo en forma de un aceite de color pardo. TLC (10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo):  $F_r = 0,5$ .

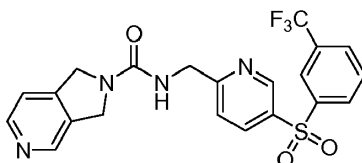
5 Etapa 2: 3,5-Difluorobenceno-1-tiol. A una solución de [(3,5-difluoro-fenil)sulfanil]metanotioato de etilo (10 g, 42,68 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (100 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de hidróxido potásico (9,6 g, 171,11 mmol, 4,01 equiv.) en agua (10 ml) a ta con agitación en 5 min. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de agua y la solución se lavó con 3 x 50 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se  
10 recogió, a la que después se le añadió polvo de cinc (0,8 g). El pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico concentrado a 0-10°C. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 5,0 g (80 %) de 3,5-difluorobenceno-1-tiol en forma de un aceite de color pardo. TLC (10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo):  $F_r = 0,45$ .

15 Etapa 3: 5-[(3,5-Difluorofenil)sulfanil]piridin-2-carbonitrilo. Una mezcla de 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (6,3 g, 34,43 mmol, 1,00 equiv.), 3,5-difluoro-benceno-1-tiol (5 g, 34,21 mmol, 0,99 equiv.), y carbonato de cesio (22,3 g, 68,23 mmol, 1,98 equiv.) en 1-metilpirrolidin-2-ona (70 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1,5 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 200 ml de agua. El producto precipitado (4,6 g) se  
20 recogió por filtración. El filtrado se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar en total 7,6 g (89 %) de 5-[(3,5-difluorofenil)-sulfanil]piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (Método J, ESI): TR = 1,62 min,  $m/z = 249,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

25 Etapa 4: 5-[(3,5-Difluorobenceno)sulfanil]piridin-2-carbonitrilo. A una solución de 5-[(3,5-difluorofenil)sulfanil]piridin-2-carbonitrilo (1,8 g, 7,25 mmol, 1,00 equiv.) en cloroformo (20 ml) se le añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (1,6 g, 9,27 mmol, 1,28 equiv.) a 0-5 °C en 30 min. La solución resultante se agitó a 0-5 °C durante 1,5 h. La solución resultante se diluyó con 200 ml de diclorometano y después se lavó con 3 x 100 ml de una solución saturada de bisulfito sódico y después con 3 x 100 ml de hidróxido sódico 3 N. La capa orgánica se lavó con 3 x 100 ml de  
30 salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/éter de petróleo (10:1) seguido de metanol para dar 1,2 g (63 %) de 5-[(3,5-difluorobenceno)sulfanil]piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,21-9,20 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1 H), 8,42-8,39 (dd,  $J = 2,4, 6,6$  Hz, 1 H), 7,89-7,86 (dd,  $J = 0,6, 8,1$  Hz, 1 H), 7,53-7,51 (t, 2H), 7,15-7,08 (m, 1 H).

35 Etapa 5: [5-[(3,5-Difluorobenceno)sulfanil]piridin-2-il]metanamina. A una solución de 5-[(3,5-difluorobenceno)sulfanil]piridin-2-carbonitrilo (1,2 g, 4,54 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (100 ml) se le añadió Ni Raney (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 h a ta. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con  
40 acetato de etilo/éter de petróleo (1:2)-diclorometano/metanol (5:1) para dar 0,8 g (66 %) de [5-[(3,5-difluorobenceno)-sulfanil]piridin-2-il]metanamina en forma de un sólido de color verde. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,10 min,  $m/z = 285,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

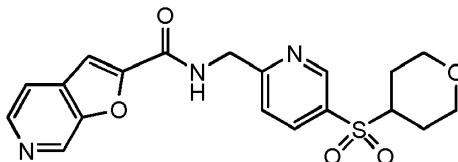
45 Etapa 6: N-([5-[(3,5-Difluorobenceno)sulfanil]piridin-2-il]metil)furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida. Una solución de [5-[(3,5-difluorobenceno)sulfanil]piridin-2-il]metanamina (150 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (110 mg, 0,67 mmol, 1,21 equiv.), HOBT (91 mg, 0,67 mmol, 1,20 equiv.), EDCI (321 mg, 1,67 mmol, 3,00 equiv.), y trietilamina (226 mg, 2,23 mmol, 4,00 equiv.) en DMF (2 ml) se agitó durante 2,5 h a ta. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua y después se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y  
50 se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (60:1 a 30:1) para dar 26,7 mg (10 %) del compuesto del título (racémico) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,63-9,59(t,  $J = 6$  Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,94-8,93(d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,49-8,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,15-8,12 (dd,  $J = 2,1, 8,1$  Hz, 1 H), 7,84-7,83 (d,  $J = 6$  Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 1 H), 4,64-4,62 (d, 2H). LC/MS (Método K, ESI): TR = 1,51 min,  $m/z = 414,1$  [M+H]<sup>+</sup>. Los enantiómeros se  
55 separaron por SFC preparativa quiral (columna: Phenomenex Cellulose-1, 21,2 x 150 mm, 5 µm; detección: UV 254 nm, fase móvil A: CO<sub>2</sub>, fase móvil B: MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH 0,1 %; caudal: 70 ml/min; gradiente: isocrático, A:B = 70:30). El aislamiento y la concentración de las fracciones apropiadas proporcionaron: Ejemplo 28: sólido de color blanco (4,9 mg); SFC analítica quiral (Método M): TR = 0,52 min; y Ejemplo 29: sólido de color blanco (4,6 mg), SFC analítica quiral (Método M): TR = 0,61 min.

Ejemplo 49: [5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico

5

**Etapa 1:** N-[(5-[[3-(Trifluorometil)benceno]sulfonil] piridin-2-il)metil]carbamato de 4-nitrofenilo. Una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (127 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.) y (5-[[3-(trifluorometil)benceno]sulfonil]piridin-2-il)metanamina (200 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 80 mg (26 %) de N-[(5-[[3-(trifluorometil)benceno]sulfonil] piridin-2-il)metil]carbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,56 min,  $m/z = 482,0$   $[M+H]^+$ .

**Etapa 2.** Una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina (10 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv.) y N-[(5-[[3-(trifluorometil) benceno]sulfonil]-piridin-2-il) metil]carbamato de 4-nitrofenilo (40 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 ml) se agitó durante 2 h a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con dicloro-metano/metanol (20:1) para dar 20 mg (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,15 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2H), 8,57 (s, 1 H), 8,47 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,34 (m, 3H), 8,11 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 4,66 (d, 4H), 4,43 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H). LC/MS (Método I, ESI): TR = 2,58 min,  $m/z = 463,0$   $[M+H]^+$ .

Ejemplo 51: [5-(Tetrahidropiran-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

25

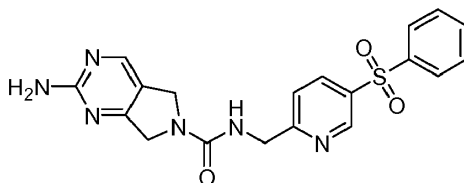
**Etapa 1: Tetrahidropiran-4-tiona.** Se burbujeó gas hidrogenosulfuro en una solución de tetrahidropiran-4-ona (10 g, 99,88 mmol, 1,00 equiv.) en isopropanol (100 ml) a 0-5 °C. La solución resultante se agitó a 0-5 °C durante 5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. TLC (5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo):  $F_R = 0,4$ .

**Etapa 2: Tetrahidropiran-4-tiol.** A una solución de tetrahidropiran-4-tiona (11,6 g, 99,84 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (100 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones borohidruro sódico (5,7 g, 150,67 mmol, 1,51 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80°C. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de agua y después se extrajo con 3 x 200 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 4,7 g (40 %) de tetrahidropiran-4-tiol en forma de un aceite incoloro.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,93-3,83 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,42-3,31 (t, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,91-1,80 (t, 2H), 1,59-1,44 (m, 2H).

**Etapa 3: 5-(Oxan-4-ilsulfanil)piridin-2-carbonitrilo.** Una mezcla de 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (1,97 g, 10,76 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidropiran-4-tiol (1,4 g, 11,84 mmol, 1,10 equiv.), y carbonato potásico (4,5 g, 32,56 mmol, 3,02 equiv.) en DMF (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20 a 1:5) para dar 200 mg (8 %) de 5-(oxan-4-ilsulfanil)piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,57 (1 H, s), 7,71-7,67 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,57-7,54 (1 H, d,  $J = 8,1$  Hz), 3,99-3,98 (2H, m), 3,88-3,79 (1 H, m), 3,53-3,46 (2H, m), 1,97-1,91 (2H, m), 1,77-1,68 (2H, m).

- Etapa 4: 5-(Oxano-4-sulfonil)piridin-2-carbonitrilo.** A una solución de 5-(oxano-4-ilsulfanil) piridin-2-carbonitrilo (200 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv.) en cloroformo (20 ml) se le añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (782 mg, 4,53 mmol, 4,99 equiv.) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La solución resultante se diluyó con 100 ml de cloroformo y después se lavó secuencialmente con una solución saturada de bisulfito sódico (2 x 100 ml), una solución saturada de carbonato potásico (2 x 100 ml), y salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 160 mg (70 %) de 5-(oxano-4-sulfonil)piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. TLC (2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo):  $F_r = 0,2$ .
- Etapa 5: [5-(Oxano-4-sulfonil)piridin-2-il]metanamina.** A una solución de 5-(oxano-4-sulfonil)piridin-2-carbonitrilo (160 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml) se le añadió Ni Raney (200 mg). La mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 10 min a ta. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 100 mg (62 %) de [5-(oxano-4-sulfonil)piridin-2-il]metanamina en forma de un sólido de color azul. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,88 min,  $m/z = 257,0$  [M+H]<sup>+</sup>.
- Etapa 6.** Una solución de ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (35 mg, 0,21 mmol, 1,10 equiv.), [5-(oxano-4-sulfonil)piridin-2-il]metanamina (50 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), EDCI (74,6 mg, 0,39 mmol, 1,99 equiv.), trietilamina (59,2 mg, 0,59 mmol, 3,00 equiv.), y HOBt (31,6 mg, 0,23 mmol, 1,20 equiv.) en DMF (5 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (80:1 a 40:1) para dar 3,3 mg (4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,99-8,97 (m, 2H), 8,47-8,45 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 8,27-8,24 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Hz, 1 H), 7,86-7,84 (dd,  $J = 0,9, 5,4$  Hz, 1 H), 7,72-7,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,54-3,37 (m, 5H), 1,88-1,66 (m, 4H). LC/MS (Método A, ESI): TR = 1,22 min,  $m/z = 402,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 57: (5-Bencenosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico**

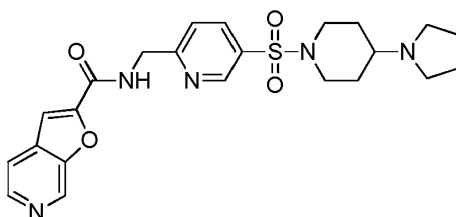


- Etapa 1: 5-(Bencenosulfonil)piridin-2-carbonitrilo.** Una mezcla de 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (3 g, 16,39 mmol, 1,00 equiv.), PhSO<sub>2</sub>Na·2H<sub>2</sub>O (3,96 g) y yoduro de cobre (I) (310 mg, 1,63 mmol, 0,10 equiv.) en DMSO (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h a 100°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 100 ml de agua/hielo. El producto en bruto se recogió por filtración y después se disolvió en 50 ml de diclorometano. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) para dar 2,5 g (62 %) de 5-(bencenosulfonil)piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,37 min,  $m/z = 245,0$  [M+H]<sup>+</sup>.
- Etapa 2: [5-(Bencenosulfonil)piridin-2-il]metanamina.** A una solución de 5-(bencenosulfonil)piridin-2-carbonitrilo (500 mg, 2,05 mmol, 1,00 equiv.) en hidróxido de amonio (1 ml) y metanol (10 ml) se le añadió Ni Raney (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 5 min a ta. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con cloroformo/metanol eluido (80:1 a 20:1) para dar 0,3 g (59 %) de [5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metanamina en forma de un sólido de color verde. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,01 min,  $m/z = 249,0$  [M+H]<sup>+</sup>.
- Etapa 3: N-[[5-(Bencenosulfonil)piridin-2-il]metil]carbamato.** Una solución de [5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metanamina (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (81 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,18 g (en bruto) de N-[[5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metil]-carbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,52 min,  $m/z = 414,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 4.** Una solución de 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-amina (disponible en el mercado, n.º de Reg. CAS

707539-41-1; véase Heterocycles 2002, 56, 257-264) (180 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.) y N-[[5-(benceno-sulfonil)piridin-2-il]metil]carbamato de 4-nitrofenilo (89 mg, 0,22 mmol, 0,16 equiv.) en etanol (25 ml) se agitó durante 2 h a 80°C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con dicloro-metano/metanol (80:1) para dar 10,2 mg (2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,02-9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,31-8,27 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 4H), 4,59-4,52 (m, 6H). LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,89 min, m/z = 411,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 91: [5-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



10

Etapa 1: 2-Cloro-5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridina. A una solución agitada de cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (1 g, 4,72 mmol, 1,00 equiv.) y 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (726,4 mg, 4,71 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (20 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota trietilamina (1,43 g, 14,13 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La solución resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), y después se lavó con 2 x 100 ml de agua y 3 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir 1,5 g (96 %) de 2-cloro-5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridina en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método B, ESI): TR = 1,62 min, m/z = 330,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Etapa 2: 5-[4-(Pirrolidin-1-il) piperidin-1-sulfonil] piridin-2-carbonitrilo. Una solución de 2-cloro-5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridina (1,5 g, 4,55 mmol, 1,00 equiv.), cianuro de cinc (800 mg, 6,81 mmol, 1,50 equiv.), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (530 mg, 0,46 mmol, 0,10 equiv.) en DMF (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se inactivó mediante la adición de 150 ml de agua. El producto en bruto precipitado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con dicloro-metano/metanol (1:50 a 1:10) para dar 330 mg (23 %) de 5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,09 min, m/z = 321,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

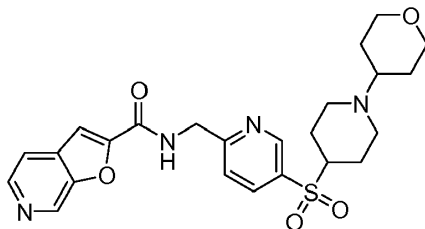
Etapa 3: [5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridin-2-il]metanamina. A una solución de 5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridin-2-carbonitrilo (330 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (150 ml) se le añadieron Ni Raney (1 g) e hidróxido de amonio (3 ml, solución acuosa al 28-30 %). La mezcla de reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 5 min a ta. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 180 mg (54 %) de [5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridin-2-il]metanamina en forma de un sólido de color azul. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,85 min, m/z = 325,0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Etapa 4: N-([5-[4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridin-2-il]metil)-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida. Una solución de [5-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]piridin-2-il]metanamina (72 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.), ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (40 mg, 0,25 mmol, 1,10 equiv.), EDCI (85 mg, 0,44 mmol, 2,00 equiv.), HOBt (36 mg, 0,27 mmol, 1,20 equiv.), y trietilamina (67,3 mg, 0,67 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó durante 1,5 h a ta. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua y la solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para dar 14,3 mg (14 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,01 min, m/z = 470,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69-9,65 (t, J = 6 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,85-8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,50-8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,15-8,11 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,85-7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,69-7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,72-4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,50-3,47 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,50-2,49 (m, 6H), 2,05-2,01 (m, 1 H), 1,87-1,84 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,62 (s, 4H), 1,45-1,38 (m, 2H).

45

Ejemplo 105: {5-[1-(Tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



5 Etapa 1. Sal N-[[5-(piperidin-4-sulfonyl)piridin-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida del ácido trifluoroacético. Una solución de 4-[6-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]metil)piridin-3-sulfonyl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó durante 1 h a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,8 g de sal N-[[5-(piperidin-4-sulfonyl)piridin-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida del ácido trifluoroacético en forma de un aceite de color amarillo. TLC (5:1 de diclorometano/metanol):  $F_r = 0,2$ .

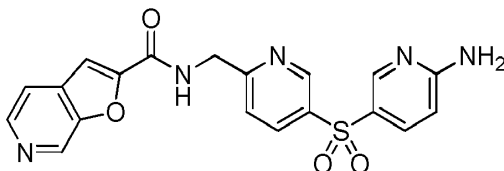
10

15 Etapa 2. Una mezcla de sal N-[[5-(piperidin-4-sulfonyl)piridin-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida del ácido trifluoroacético (320 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv.), oxan-4-ona (160 mg, 1,60 mmol, 2,57 equiv.), triacetoxiborohidruro sódico (160 mg, 0,75 mmol, 1,21 equiv.), y 4 A de tamices moleculares (1 g) en ácido acético (0,8 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante una noche a ta. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y después se disolvió de nuevo en 50 ml de HCl 0,1 M. El pH de la solución se ajustó a 8 con NaOH 0,1 M. La solución se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluida con diclorometano/metanol (15:1) para dar 60 mg (20 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,00 (s, 2H), 8,54 (s, 1 H), 8,48-8,44 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,75-7,64 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,04-4,01 (d, 2H), 3,72-3,40 (m, 6H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,23-2,03 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 2H). LC/MS (Método H, ESI): TR = 0,97 min,  $m/z = 485,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

25 Ejemplo 110: N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

25



30 Etapa 1. N-[5-([litiooxi]sulfonyl)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo. A una solución de N-(5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 10,98 mmol, 1,00 equiv.) en THF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil litio (5,3 ml, 13,25 mmol, 1,21 equiv.) en hexanos con agitación a -80 °C. La mezcla de reacción se agitó a -80 °C durante 30 min. Se burbujeó gas dióxido de azufre en la mezcla hasta que todo el material de partida se consumió. La solución resultante se calentó a ta y después se diluyó con 30 ml de éter. El precipitado se recogió por filtración y después se lavó con éter (2 x 5 ml) para dar 3,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método J, ESI): TR = 1,00 min,  $m/z = 259,0$   $[\text{M}+2\text{H-Li}]^+$ .

35

40 Etapa 2. 5-(6-Aminopiridin-3-sulfonyl)piridin-2-carbonitrilo. Una solución de N-[5-([litiooxi]sulfonyl)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (1,75 g, 6,62 mmol, 1,00 equiv.) y 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (1 g, 5,46 mmol, 0,83 equiv.) en DMSO (40 ml) se agitó durante 2 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se inactivó con 40 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 80 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (50:1) para dar 0,9 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método H, ESI): TR = 1,13 min,  $m/z = 261,0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

45 Etapa 3. 5-[6-(Aminometil)piridin-3-sulfonyl]piridin-2-amina. A una solución de 5-(6-aminopiridin-3-sulfonyl)piridin-2-carbonitrilo (500 mg, 1,92 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (250 ml) se le añadió níquel Raney (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó en 1 atm de hidrógeno a ta durante 30 min. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se



concentró al vacío para producir 800 mg de un sólido de color azul. LCMS (Método I, ESI): TR = 0,84 min,  $m/z = 265,0 [M + H]^+$ .

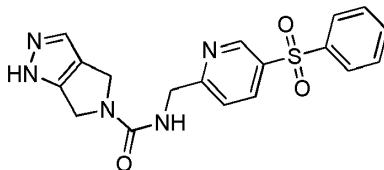
Etapa 4. Una solución de ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (277 mg, 1,70 mmol, 1,50 equiv.), 5-[6-aminometil]piridin-3-sulfonil]piridin-2-amina (300 mg, 1,14 mmol, 1,00 equiv.), EDCI (543 mg, 2,83 mmol, 2,50 equiv.), HOBt (153 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.), y trietilamina (268 mg, 2,65 mmol, 2,33 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó durante 3 h a ta. La reacción se interrumpió con 20 ml de agua y después se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters 2767-10 2(HPLC-08); Columna, Xbridge Shield RP 18, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  50 mmol y  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10,0 % hasta el 28,0 % en 2 min, hasta el 46,0 % en 10 min, hasta el 100,0 % en 1 min, descenso al 10,0 % en 1 min); Detector, UV 254 nm) para proporcionar 8,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método H, ESI): TR = 1,04 min,  $m/z = 410,1 [M + H]^+$ .  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,64 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,50-8,47 (m, 2H), 8,26 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Hz, 1 H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,67 15 (s, 1 H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,49 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 4,66 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,54-2,50 (m, 1 H).

Ejemplos 159 y 160: N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolol[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómeros 1 y 2).

20 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 116 (véase la Tabla a continuación) y la mezcla resultante de enantiómeros se separó por cromatografía quiral. Los datos de LC/MS fueron comparables con los obtenidos para el Ejemplo 116.

Ejemplo 178. N-[[5-(bencenosulfonil)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrolol-[3,4-c]pirazol-5-carboxamida.

25



Etapa 1. 5-(Bencenosulfonil)piridin-2-carbonitrilo. Una solución de 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (5 g, 27,32 mmol, 1,00 equiv.) y bencenosulfonato sódico dehidrato (8,2 g, 41,00 mmol, 1,50 equiv.) en DMSO (50 ml) se agitó durante 30 4 h a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el producto se precipitó mediante la adición de una mezcla de hielo/agua (1000 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar 6,1 g (91 %) de 5-(bencenosulfonil)piridin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método O, ESI): TR = 1,42 min,  $m/z = 286,0 [M + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}]^+$ .

35 Etapa 2. [5-(Bencenosulfonil)piridin-2-il]metanamina. Una mezcla de 5-(bencenosulfonil)piridin-2-carbonitrilo (1,2 g, 4,91 mmol, 1,00 equiv.), Ni Raney (1 g) e hidróxido de amonio conc. (1,2 ml) en MeOH (400 ml) se agitó en 40 1 atmósfera de  $\text{H}_2$  a ta durante 10 min. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (50:1) para producir 0,65 g (53 %) de [5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metanamina en forma de un sólido de color verde. LC/MS (Método J, ESI): TR = 1,05 min,  $m/z = 249,0 [M + H]^+$ .

Etapa 3. N-[[5-(Bencenosulfonil)piridin-2-il]metil]carbamato de 4-nitrofenilo. A una solución agitada de [5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metanamina (200 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (163 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml) a ta se le añadió gota a gota trietilamina (244 mg, 2,41 mmol, 2,99 equiv.). La 45 solución resultante se agitó durante 3 h más a ta. Se añadió agua (10 ml) para interrumpir la reacción. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con 10 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 0,3 g (90 %) de N-[[5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metil]-carbamato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido de color pardo. TLC: éter de 50 petróleo:acetato de etilo = 2:1,  $F_r = 0,3$ .

Etapa 4. Una solución de N-[[5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]-metil]carbamato de 4-nitrofenilo (300 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv.), diclorhidrato de 1 H,4H,5H,6H-pirrolol[3,4-c]pirazol (132 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (150 mg, 1,48 mmol, 2,04 equiv.) en etanol (10 ml) se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (1#-Pre-HPLC-016(Waters): Columna, SunFire Prep C18, 19 x 150 mm 5  $\mu$ m; fase móvil, agua con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,05 % y  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$  al 5 % hasta el 45 % en 7 min); Detector, UV 254 nm) para dar 63,5 mg (23 %) de N-[[5-(bencenosulfonil)piridin-2-il]metil]-1 H,4H,5H,6H-pirrolol[3,4-5 c]pirazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método C, ESI): TR = 2,56 min,  $m/z$  = 383,8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\square$  9,03 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 8,30 (dd,  $J$  = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,05 (t, 2H), 7,75-7,55 (m, 4H), 7,48(s, 1 H), 4,65-4,45 (m, 6H).

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon usando métodos análogos a los descritos para el método 10 sintético de referencia.

Ej.	Método sintético
115	Ejemplo 110
116	Ejemplos 28 y 29
117	Ejemplo 110
118	Ejemplo 26
119	Ejemplo 105
120	Ejemplo 49
121	Ejemplo 105
122	Ejemplo 105
123	Ejemplo 110
124	Ejemplo 110
125	Ejemplo 110
126	Ejemplo 91
127	Ejemplo 91
128	Ejemplo 105
129	Ejemplo 105
130	Ejemplo 105
131	Ejemplo 105
132	Ejemplo 105
133	Ejemplo 8
134	Ejemplo 110
135	Ejemplo 110
136	Ejemplo 110
137	Ejemplo 110
138	Ejemplo 110
139	Ejemplo 8
140	Ejemplo 110
141	Ejemplo 91
142	Ejemplo 91
143	Ejemplo 105
144	Ejemplo 8
145	Ejemplo 110
146	Ejemplo 110
147	Ejemplo 110
148	Ejemplo 91
149	Ejemplo 91
150	Ejemplo 110
151	Ejemplo 22
152	Ejemplo 105
153	Ejemplo 105
154	Ejemplo 110
155	Ejemplo 22
156	Ejemplo 22
157	Ejemplo 110
158	Ejemplo 49
161	Ejemplo 105
162	Ejemplo 105

Ej.	Método sintético
163	Ejemplo 110
164	Ejemplo 110
165	Ejemplo 110
166	Ejemplo 105
167	Ejemplo 8
168	Ejemplo 110
169	Ejemplo 110
170	Ejemplo 110
171	Ejemplo 110
172	Ejemplo 26
173	Ejemplo 26
174	Ejemplo 110
175	Ejemplo 110
176	Ejemplo 110
177	Ejemplo 110
179	Ejemplo 178
180	Ejemplo 178
181	Ejemplo 105
182	Ejemplo 8
183	Ejemplo 22
184	Ejemplo 22
185	Ejemplo 22
186	Ejemplo 22
187	Ejemplo 8

Se prepararon ejemplos adicionales métodos análogos a los descritos anteriormente.

Caracterización analítica:

5

Cada uno de los compuestos ilustrados específicamente descritos en el presente documento se preparó usando los métodos descritos anteriormente, y se analizaron por LC/MS. Los datos para cada compuesto, junto con el método de LC/MS usado para generar los datos, se proporcionan en las Tablas 1 a y 1 b.

10

Tabla 1 a. Datos de LC/MS para los compuestos de ejemplo.

Ej.	Método de LC/MS	TR (min); <i>m/z</i>
1	Método I	1,58; 430,0
2	Método B	2,00; 430,0
3	Método A	2,16; 429,0
4	Método G	2,60; 429,0
5	Método C	1,36; 429,9
6	Método A	2,08; 395,0
7	Método C	1,33; 394,2
8	Método J	1,25; 393,9
9	Método G	1,28; 413,0
10	Método H	3,77; 461,0
11	Método J	1,34; 394,9
12	Método C	1,19; 394,9
13	Método F	1,43; 477,1
14	Método G	1,25; 413,1
15	Método C	1,39; 413,9
16	Método F	1,63; 462,1
17	Método F	1,39; 461,1
18	Método F	1,41; 462,1
19	Método C	1,79; 478,2
20	Método I	1,50; 478,0
21	Método C	1,58; 477,2

## ES 2 620 612 T3

Ej.	Método de LC/MS	TR (min); <i>m/z</i>
22	Método F	1,44; 462,1
23	Método C	1,60; 478,2
24	Método B	2,68; 414,0
25	Método B	3,87; 414,0
26	Método H	0,93; 401,0
27	Método H	0,89; 400,0
28	Método K	1,51; 414,1
29	Método K	1,51; 414,1
30	Método C	1,39; 478,3
31	Método B	1,94; 479,1
32	Método H	1,35; 424,0
33	Método C	2,36; 424,1
34	Método H	1,54; 424,0
35	Método C	1,33; 479,2
36	Método H	1,36; 397,0
37	Método C	2,92; 479,2
38	Método I	2,21; 479,0
39	Método I	3,28; 495,0
40	Método H	1,50; 414,0
41	Método C	1,98; 479,9
42	Método D	4,63; 484,0
43	Método I	1,52; 425,0
44	Método J	1,24; 425,1
45	Método J	1,30; 442,1
46	Método I	1,07; 492,0
47	Método H	1,05; 493,0
48	Método B	2,77; 492,1
49	Método I	2,58; 463,0
50	Método I	2,56; 479,0
51	Método A	1,22; 402,0
52	Método C	2,01; 480,0
53	Método C	1,76; 417,9
54	Método C	1,76; 496,0
55	Método G	1,27; 413,1
56	Método E	1,32; 473,0
57	Método H	1,89; 411,0
58	Método A	1,38; 413,0
59	Método I	1,25; 401,0
60	Método A	1,20; 401,0
61	Método J	1,29; 426,2
62	Método J	1,28; 426,1
63	Método J	1,12; 398,1
64	Método C	2,35; 469,8
65	Método C	1,33; 452,9
66	Método C	1,37; 453,8
67	Método H	1,24; 438,0
68	Método B	1,83; 493,1
69	Método H	1,21; 438,0
70	Método I	4,46; 454,0
71	Método E	1,05; 456,0
72	Método I	1,05; 402,0
73	Método C	1,38; 430,9
74	Método H	1,22; 443,0
75	Método H	1,29; 460,0
76	Método J	1,32; 442,1

ES 2 620 612 T3

Ej.	Método de LC/MS	TR (min); <i>m/z</i>
77	Método H	1,41; 462,0
78	Método I	2,25; 479,0
79	Método A	2,01; 463,0
80	Método H	1,18; 427,0
81	Método I	2,36; 463,0
82	Método A	1,40; 461,8
83	Método G	1,52; 437,2
84	Método J	1,38; 438,1
85	Método L	1,81; 497,1
86	Método C	1,94; 446,8
87	Método H	1,35; 446,0
88	Método G	1,93; 497,2
89	Método E	1,42; 463,0
90	Método E	1,49; 462,0
91	Método H	1,01; 470,0
92	Método C	1,22; 407,8
93	Método J	1,27; 444,0
94	Método H	1,20; 400,0
95	Método C	3,33; 428,4
96	Método K	1,44; 485,1
97	Método C	2,15; 479,9
98	Método H	1,18; 445,0
99	Método J	1,04; 399,1
100	Método H	1,27; 413,0
101	Método K	1,57; 461,0
102	Método F	4,69; 441,0
103	Método C	1,00; 457,0
104	Método K	1,14; 485,2
105	Método H	0,97; 485,0
106	Método K	1,87; 486,1
107	Método A	4,09; 463,0
108	Método I	1,14; 472,0
109	Método C	1,85; 485,9
110	Método H	1,04; 410,1
111	Método A	1,40; 483,0
112	Método K	2,42; 454,2
113	Método G	1,05; 493,2
114	Método K	1,04; 487,1

Tabla 1 b. Datos de LC/MS para los compuestos de ejemplo.

Ej.	TR	<i>m/z</i>	Método de LC/MS
115	1,85	485,9	C
116	1,43	415,1	K
117	1,07	410,1	H
118	1,30	466,8	C
119	2,32	486,3	K
120	1,91	447,0	C
121	1,26	474	A
122	1,09	473	H
123	1,80	479,0	I
124	1,46	472,1	K
125	1,32	481,0	C
126	1,68	487,1	B
127	1,73	486,1	B
128	1,65	471,2	K

## ES 2 620 612 T3

Ej.	TR	m/z	Método de LC/MS
129	1,37	472,0	C
130	1,47	471,0	A
131	1,38	483,1	A
132	1,43	483,0	A
133	2,42	454,1	K
134	1,33	472,1	K
135	2,21	493,2	C
136	1,40	487,1	K
137	5,19	471,1	G
138	1,37	470	H
139	2,34	454,1	C
140	2,60	427,0	B
141	1,23	479,9	C
142	1,83	459,1	B
143	1,95	484,1	B
144	2,30	442,1	C
145	1,55	457,1	K
146	1,62	458,1	K
147	1,52	459,1	K
148	1,62	471,2	K
149	1,32	470	E
150	2,20	411,1	K
151	2,53	419,1	R
152	1,43	482,1	R
153	2,12	483,1	R
154	1,40	477,8	C
155	2,17	417,8	C
156	1,53	418,8	C
157	2,81	478,9	C
158	2,57	419,8	C
161	1,05	483,9	C
162	0,97	485,0	I
163	1,34	463,0	J
164	1,19	429,0	J
165	1,24	463,0	J
166	1,88	482,0	B
167	2,76	480,0	E
168	1,93	461,9	B
169	1,39	428,8	C
170	2,28	463,8	C
171	1,50	425,1	K
172	1,13	440,3	F
173	1,48	425,2	C
174	2,25	419,8	C
175	1,27	425	H
176	1,73	412,1	C
177	1,51	413,1	C
179	1,47	398,2	F
180	1,17	391,2	P
181	1,09	440,3	F
182	1,94	431,2	Q
183	1,72	394,1	F
184	1,49	393,1	K
185	1,57	394,2	Q
186	1,80	410,2	Q

Ej.	TR	m/z	Método de LC/MS
187	1,54	411,1	Q

Se entiende que el experto en la técnica será capaz de preparar los compuestos de la presente invención usando métodos conocidos en la técnica junto con el método general de síntesis descrito en el presente documento.

#### 5 Ensayo 1: Ensayo de inhibición bioquímica

Purificación de la proteína NAMPT. Se produjo NAMPT recombinante marcada con His en células *E.coli*, se purificó sobre una columna de Ni y se purificó adicionalmente sobre una columna de exclusión por tamaño de XTAL Biostructures.

10

La reacción enzimática de NAMPT. Las reacciones enzimáticas de NAMPT se realizaron en el Tampón A (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y THP 1 mM) en placas de 96 pocillos con fondo en V. Las valoraciones del compuesto se realizaron en una placa de dilución separada diluyendo en serie los compuestos en DMSO para preparar una solución madre 100x. Se añadió el tampón A (89 µl) que contenía 33 nM de proteína NAMPT a 1 µl de la placa del compuesto 100x que contenía los controles (por ejemplo, DMSO o blanco). El compuesto y la mezcla enzimática se incubaron durante 15 minutos a ta, después se añadieron 10 µl de sustrato 10x y cofactores en el Tampón A al pocillo de ensayo para obtener una concentración final de NAM 1 µM, 5-fosfo-D-ribosa 1-difosfato (PRPP) 100 µM y adenosin 5'-trifosfato (ATP) 2,5 mM. La reacción se dejó avanzar durante 30 min a ta, después se interrumpió con la adición de 11 µl de una solución de ácido fórmico y L-Cistationina para hacer una concentración final de ácido fórmico al 1 % y L-Cistationina 10 µM. Se determinaron el fondo y la intensidad de señal mediante la adición (o no adición) de una dilución seriada de NMN a una mezcla de enzima preinactivada y cofactores.

15

20

Cuantificación de NMN. Se usó un ensayo basado en espectrometría de masas para medir el producto de reacción de NAMPT, β-nicotinamida mononucleótido (NMN), y el control interno (L-Cistationina). Se detectaron NMN y L-Cistationina usando los servicios de Biocius Lifesciences con el sistema RapidFire. En resumen, el NMN y L-Cistationina se unieron a un cartucho de carbono grafitico en ácido fórmico al 0,1 %, se eluyeron en tampón acetonitrilo al 30 %, y se inyectaron en un espectrómetro de masas Sciex 4000. Los componentes de la muestra se ionizaron con ionización por electronebulización y se detectaron los iones positivos. Las masas Q1 (ión de partida) y Q3 (ión de fragmento) de NMN fueron 334,2 y 123,2, respectivamente. Q1 y Q3 para L-Cistationina fueron 223,1 y 134,1, respectivamente. Los fragmentos se cuantificaron, y se analizaron mediante el siguiente método.

30

Determinación de los valores de Cl<sub>50</sub>. En primer lugar, la señal de NMN se normalizó con respecto a la señal de L-Cistationina dividiendo la señal de NMN por la señal de L-Cistationina para cada pocillo. Se promedió la señal de los pocillos de fondo y se restó de las placas de ensayo. Las células tratadas con el compuesto se ensayaron entonces para determinar la inhibición porcentual usando esta fórmula:

35

$$\% \text{ de Inh.} = 100 - 100 \times x/y$$

en la que x representa la señal media de los pocillos tratados con el compuesto e y representa la señal media de los pocillos tratados con DMSO.

40

Después, los valores de Cl<sub>50</sub> se determinaron usando la siguiente fórmula:

45

$$Cl_{50} = 10^{(LOG_{10}(X) + (((50 - \% \text{ de Inh. a la Concentración del Comp. 1}) / (XX - YY)) \times (LOG_{10}(X) - LOG_{10}(Y))))}$$

en la que X representa la concentración del compuesto 1, Y representa la concentración del compuesto 2, XX representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 1 (X), e YY representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 2 (Y).

50 Los compuestos de esta invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> que son preferiblemente inferiores a 1 µM, más preferiblemente inferiores a 0,1 µM, y mucho más preferiblemente inferiores a 0,01 µM. Los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 2 que se indica a continuación.

#### Ensayo 2: Ensayo de proliferación celular *in vitro*

55

Método de ensayo. Se sembraron células A2780 en placas de 96 pocillos a 1 x 10<sup>3</sup> células/pocillo en 180 µl de

medio de cultivo (FBS al 10 %, Pen/Estrep. Anfotericina B al 1 %, RPMI-1640) con y sin la adición de NMN o nicotinamida (NAM). Después de incubación durante una noche a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %, las valoraciones del compuesto se realizaron en una placa de dilución separada diluyendo en serie los compuestos en DMSO para hacer una solución madre 1000X. Después, los compuestos se diluyeron adicionalmente hasta una concentración final 10X en medio de cultivo, después de lo cual se añadieron 20 µl de cada dilución a las células en placas con controles (por ejemplo, DMSO y blanco) para hacer un volumen final de 200 µl. La concentración final de DMSO en cada pocillo fue del 0,1 %. Después, las placas se incubaron durante 72 h a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después, el número de células viables se evaluó usando ensayo de sulforodamina B (SRB). Las células se fijaron a 4 °C durante 1 h con la adición de 50 µl de ácido tricloroacético al 30 % (TCA) para hacer una concentración final de TCA al 6 %. Las placas se lavaron cuatro veces con H<sub>2</sub>O y se dejaron secar durante al menos 1 h, después de lo cual se añadieron 100 µl de una solución de SRB al 4 % en ácido acético al 1 % a cada pocillo y se incubaron a ta durante al menos 30 min. Después, las placas se lavaron tres veces con ácido acético al 1 %, se secaron y se trataron con 100 µl de una solución de Tris-Base 10 mm. Después, las placas se leyeron en un lector de microplacas a una absorbancia de 570 nm. El fondo se generó en una placa separada únicamente con medio.

15 Determinación de los valores de Cl<sub>50</sub>. En primer lugar, se promediaron las señales de la placa de fondo, después el fondo se restó de las placas de ensayo. Después, las células tratadas con el compuesto se ensayaron para determinar el % de inhibición usando la siguiente fórmula:

20 
$$\% \text{ de Inh.} = 100 - 100 \times x/y$$

en la que x representa la señal media de las células tratadas con el compuesto e y representa la señal media de las células tratadas con DMSO.

25 Después, los valores de Cl<sub>50</sub> se determinaron usando la siguiente fórmula:

$$Cl_{50} = 10^{(LOG_{10}(X) + (((50 - \% \text{ de Inh. a la Concentración del Comp. 1}) / (XX - YY)) \times (LOG_{10}(X) - LOG_{10}(Y))))}$$

30 en la que X representa la concentración del compuesto 1, Y representa la concentración del compuesto 2, XX representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 1 (X), e YY representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 2 (Y).

35 Especificidad de la toxicidad. La inhibición de NAMPT se puede invertir mediante la adición de NAM o NMN. La especificidad de los compuestos se determinó a través de un ensayo de viabilidad celular en presencia del compuesto y NAM o NMN. Los porcentajes de inhibición se determinaron usando el método que se ha proporcionado anteriormente.

40 Los compuestos de esta invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> que son preferiblemente inferiores a 1 µm, más preferiblemente inferiores a 0,1 µm, y mucho más preferiblemente inferiores a 0,01 µm. Los compuestos mucho más preferibles de esta invención son compuestos que tienen valores de Cl<sub>50</sub> en el ensayo enzimático y el ensayo de proliferación celular que son ambos inferiores a 1 µm, más preferiblemente ambos valores son inferiores a 0,1 µm, y mucho más preferiblemente, ambos valores son inferiores a 0,01 µm. Los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 2 (NE = no ensayado).

45 Tabla 2. Resultados bioquímicos y del ensayo de proliferación celular.

Ej.	Bioquímica (Cl <sub>50</sub> ) [µM]	Proliferación celular (Cl <sub>50</sub> ) [µM]
1	0,0563	0,0910
2	0,0065	0,0526
3	0,0199	0,0359
4	0,0071	0,0092
5	0,0056	0,0052
6	0,1080	2,0000
7	0,1500	0,1310
8	0,3520	0,4590
9	0,0553	0,2090
10	0,0127	0,0083
11	0,0461	0,3140
12	0,0191	0,8280



ES 2 620 612 T3

Ej.	Bioquímica (CI <sub>50</sub> ) [uM]	Proliferación celular (CI <sub>50</sub> ) [uM]
13	0,0085	0,0136
14	0,0365	0,0513
15	0,3570	0,3090
16	0,0394	0,0163
17	0,0191	0,0091
18	0,0047	0,0117
19	0,0537	0,0283
20	0,0034	0,0114
21	0,0118	0,0102
22	0,0066	0,0054
23	0,0061	0,0108
24	0,0162	0,2750
25	0,0211	0,0227
26	0,2040	2,0000
27	0,5720	0,9300
28	0,3400	2,0000
29	0,0048	0,0050
30	0,0072	0,0016
31	0,0193	0,0073
32	0,0061	0,0091
33	0,0046	0,0286
34	0,0599	0,1040
35	0,0086	0,0020
36	0,1010	0,4720
37	0,0035	0,0010
38	0,0021	0,0100
39	0,0028	0,0008
40	0,1340	2,0000
41	0,0190	0,0072
42	0,2490	0,0863
43	0,0273	0,0241
44	0,0299	0,0200
45	0,0072	0,0196
46	0,0069	0,0016
47	0,0022	0,0141
48	0,0023	0,0085
49	0,0037	0,0345
50	0,0034	0,0135
51	0,1700	0,3010
52	0,0020	0,0005
53	0,0921	0,5480
54	0,0017	0,0005
55	0,0159	0,0419
56	0,0259	0,0151
57	NE	NE
58	0,4070	0,9590
59	0,0275	0,2370
60	0,6930	1,3000
61	0,0065	0,0053
62	0,0555	0,0116
63	NE	NE
64	NE	NE
65	0,0307	0,0070
66	0,0028	0,0028
67	0,0026	0,0019

ES 2 620 612 T3

Ej.	Bioquímica (CI <sub>50</sub> ) [uM]	Proliferación celular (CI <sub>50</sub> ) [uM]
68	NE	NE
69	0,0054	0,0259
70	0,0485	0,0246
71	NE	NE
72	NE	NE
73	0,0173	0,0765
74	0,0078	0,0024
75	0,0022	0,0008
76	0,0031	0,0090
77	0,0176	0,0165
78	0,0594	0,5510
79	0,0205	0,1240
80	0,0227	0,0832
81	0,0123	0,0185
82	0,0723	0,3300
83	0,0091	0,0073
84	0,0278	0,0204
85	0,0329	0,0097
86	0,3540	2,0000
87	0,0177	0,0152
88	0,0059	0,0020
89	0,0080	0,0186
90	0,0162	0,0255
91	0,0474	0,0457
92	0,0339	0,0568
93	0,0049	0,00116
94	0,0113	0,0273
95	0,0377	0,234
96	0,0193	0,0381
97	0,0059	0,00423
98	0,0066	0,00497
99	0,0547	1,2
100	0,0111	0,0766
101	0,0315	0,0402
102	0,0693	0,0256
103	0,0552	0,0389
104	0,0679	0,116
105	0,0543	0,0286
106	0,1350	0,328
107	0,7310	1,3
108	0,0277	0,358
109	0,0068	0,0151
110	0,0133	0,0259
111	0,0030	0,101
112	0,00099	0,00106
113	0,000916	0,000488
114	0,00212	0,134
115	0,0068	0,0151
116	0,0155	0,00892
117	0,0133	0,0259
118	0,0761	0,0122
119	0,0375	0,0145
120	0,0117	0,00759
121	0,0682	2,0
122	0,103	0,0463

ES 2 620 612 T3

Ej.	Bioquímica (CI <sub>50</sub> ) [uM]	Proliferación celular (CI <sub>50</sub> ) [uM]
123	0,0218	0,0191
124	0,013	0,0189
125	0,014	0,0102
126	0,0684	0,056
127	0,0492	0,0313
128	0,073	0,0254
129	0,0327	0,0363
130	0,0398	0,0507
131	0,00524	0,0244
132	0,0030	0,101
133	0,00099	0,00106
134	0,0168	0,446
135	0,018	0,0344
136	0,00212	0,134
137	0,0568	0,0816
138	0,00945	0,00284
139	0,0147	0,00311
140	0,0118	0,0372
141	0,207	0,0717
142	0,22	0,255
143	0,111	0,0613
144	0,0262	0,0415
145	0,0101	0,00287
146	0,00565	0,00303
147	0,00683	0,00597
148	0,0757	0,0852
149	0,619	1,86
150	0,0992	0,678
151	0,0552	0,0546
152	0,247	0,106
153	1,74	1,34
154	0,0398	0,0465
155	0,074	0,0897
156	0,452	0,94
157	0,29	0,217
158	0,156	2,0
159	0,635	2,0
160	0,0201	0,0196
161	0,253	0,0528
162	1,83	0,295
163	0,0495	0,0253
164	0,143	0,0494
165	0,217	0,0644
166	0,224	0,091
167	0,023	0,0067
168	0,0608	0,0149
169	0,0664	0,0269
170	0,0491	0,0254
171	0,062	0,0512
172	0,249	0,106
173	0,202	0,0631
174	0,217	0,116
175	0,125	0,122
176	0,0542	0,0588
177	0,032	0,264

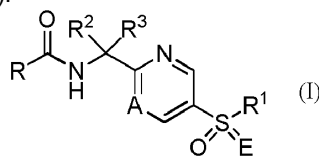
Ej.	Bioquímica (CI <sub>50</sub> ) [uM]	Proliferación celular (CI <sub>50</sub> ) [uM]
178	2,0	2,0
179	1,38	2,0
180	0,562	2,0
181	NE	NE
182	0,0251	0,0405
183	0,0381	0,139
184	0,0992	2,0
185	0,0202	0,495
186	0,125	0,918
187	0,433	2,0

Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas que se han expuesto anteriormente, serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas para los expertos en la técnica.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 en la que:

A es CH o N;  
E es O o está ausente;  
10 R es

(a) un heteroarilo bicíclico que comprende uno o más miembros en el anillo de heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S u O, en la que dicho heteroarilo bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi; y en la que uno o más miembros del anillo de N de dicho heteroarilo bicíclico es opcionalmente un N-óxido; o

(b) un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico, en la que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi; o

(c) un heteroarilo sin sustituir o sustituido de 8 o 9 miembros;

R<sup>1</sup> es

(1) R<sup>m</sup> o -alquilenil-R<sup>m</sup>, donde R<sup>m</sup> es cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico; en la que cada uno de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>x</sup>;

en la que cada R<sup>x</sup> sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: deuterio, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano,

-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilenil-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo, alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, -S-alquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo, alqueno, alquino,

-C(O)alquilo, -C(O)alquil-O-alquilo, -CO<sub>2</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo), -C(O)NH(haloalquilo), -C(O)N(alquil)<sub>2</sub>,

-C(O)NH(cicloalquilo), arilalquil-, arilalcoxi-, ariloxi-, cicloalquilo, cicloalquiloxi, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, (heterocicloalquil)alquil-, (heterocicloalquil)alcoxi-,

-C(O)cicloalquilo, -C(O)heterocicloalquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquil-, -S(O)-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo, -N(R<sup>c</sup>)-C(O)-alquilo, -N(R<sup>c</sup>)-C(=O)-arilo, -N(R<sup>c</sup>)-CO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo), -SO<sub>2</sub>N(alquil)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>NH(cicloalquilo), y -N(H)(SO<sub>2</sub>alquilo), o dos sustituyentes R<sup>x</sup> adyacentes en un grupo R<sup>m</sup> de fenilo o heteroarilo tomados juntos forman metilendioxo,

en la que cada uno de dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo en R<sup>x</sup> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en deuterio, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, amino, -C(O)alquilo y -CO<sub>2</sub>alquilo;

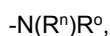
en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cianoalquilo, o haloalquilo; y

R<sup>c</sup> es H, alquilo o arilalquil-;

(2) alquilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi, -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>, -C(O)alquilo, CO<sub>2</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>, -SOalquilo, -SO<sub>2</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>;

donde R<sup>s</sup> y R<sup>t</sup> son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -C(O)alquilo, o -CO<sub>2</sub>alquilo; o

(3)



en la que R<sup>n</sup> es H, R<sup>m</sup>, -alquilenil-R<sup>m</sup>, hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, o -C(O)R<sup>j</sup>;

5

donde R<sup>m</sup> es como se define en el punto (1) anterior;

R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente H o alquilo, o R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo monocíclico; y

R<sup>j</sup> es un alquilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: deuterio, halo, amino, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterocicloalquilo; o un cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, o heteroarilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: deuterio, alquilo, halo, amino, hidroxilo y alcoxi; y R<sup>o</sup> es H o R<sup>i</sup>;

10

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y deuterio;

15

en la que el compuesto de Fórmula I no es (5-bencenosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;

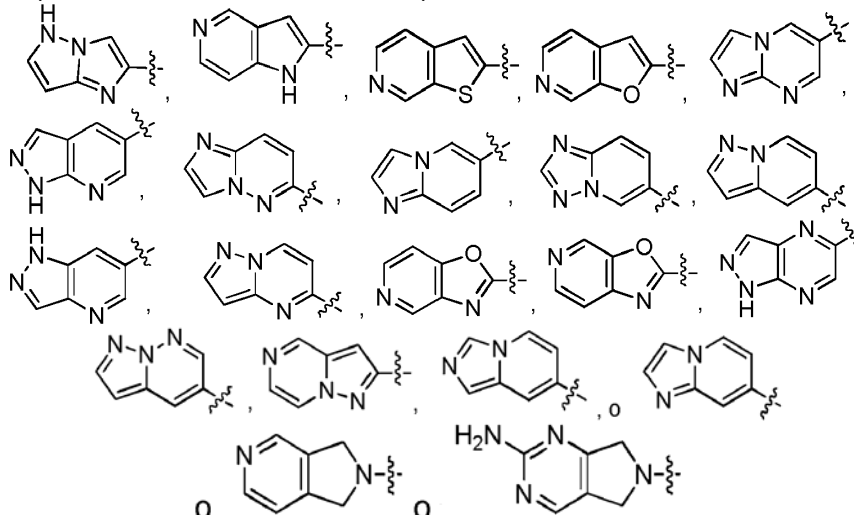
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que el compuesto de Fórmula I no es 6-(trifluorometil)-N-((5-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piridin-2-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es:



25

cada uno sin sustituir o sustituido como en la reivindicación 1.

30

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es R<sup>m</sup>, o alquilenil-R<sup>m</sup>.

35

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>m</sup> es:

a) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido como en la reivindicación 1;

b) un heterocicloalquilo, sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo, -C(O)alquilo, o heterocicloalquilo monocíclico;

40

c) heteroarilo monocíclico, sin sustituir o sustituido como en la reivindicación 1; o

d) fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo o pirazinilo, cada uno sustituido o sin sustituir como en la reivindicación 1.

45

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el grupo R<sup>m</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes

R<sup>x</sup>, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, ciano, amino, di(alquilo)amino, alquilamino, monofluoroalquilo, trifluoroalquilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, acetilo, propionilo, butirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, carboxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metilamido, etilamido, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirimidinilo y fenilo, cada uno sustituido o sin sustituir como en la reivindicación 1.

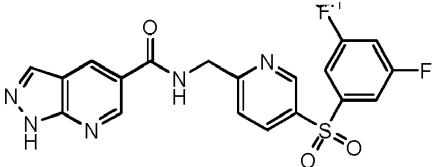
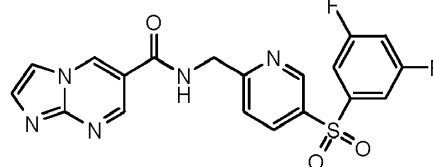
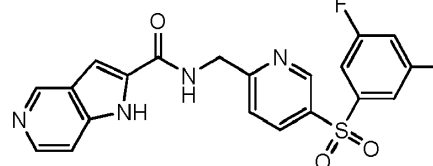
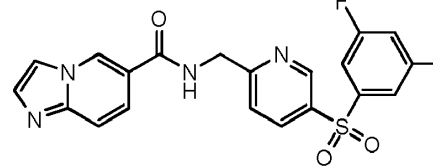
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el grupo R<sup>m</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>x</sup>, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, morfolinilo, 4-metil-piperazinilo, piperidinilo, metoxi, ciano, acetilo, etilamido, metilsulfonilo, etilsulfonilo, ciano, cloro, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butirilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo y 1-(3-oxetanil)-piperidin-4-ilo.

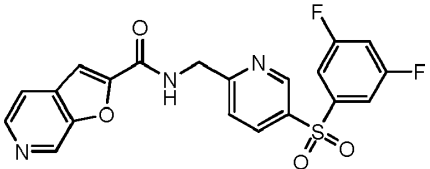
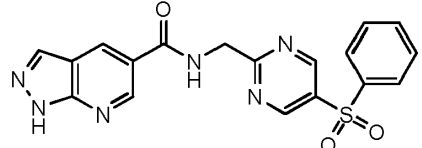
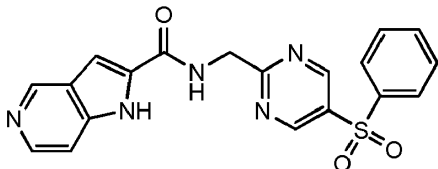
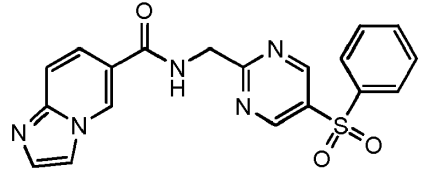
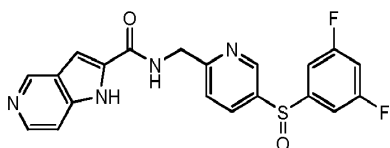
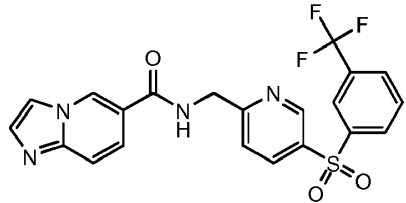
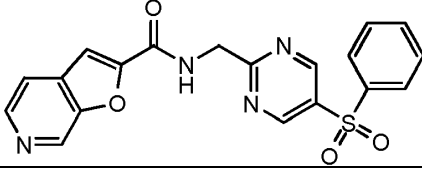
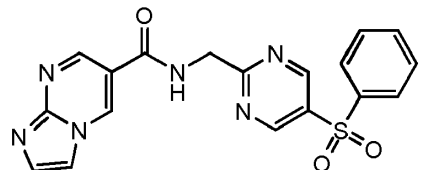
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es un alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilo, metoxicarbonilo, amido y metilsulfonilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>n</sup>)R<sup>o</sup>, y R<sup>n</sup> es R<sup>m</sup> o -alquilenil-R<sup>m</sup>.

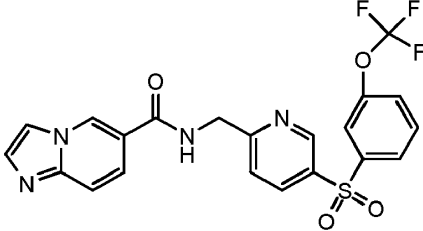
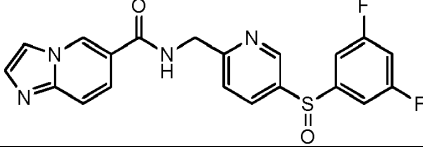
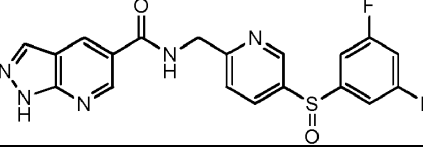
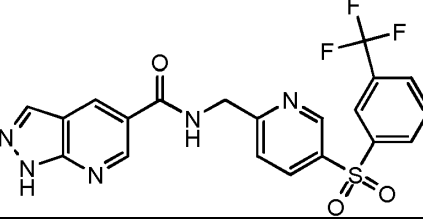
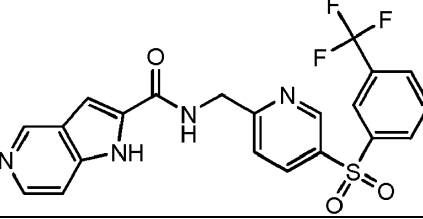
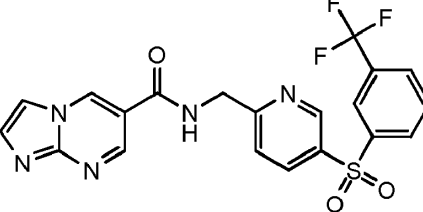
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R<sup>n</sup> es hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, o -C(O)R<sup>i</sup>, donde R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> son cada uno independientemente H o alquilo, y R<sup>i</sup> es hidroximetilo, cicloalquilo, piperidinilo, o fenilo.

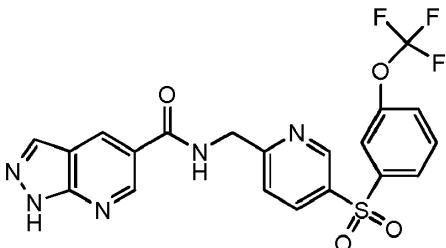
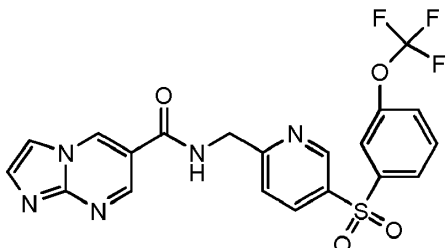
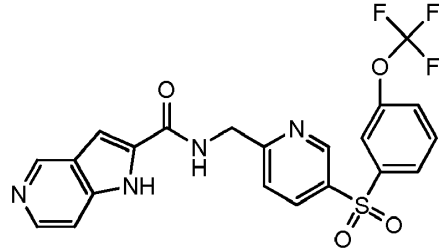
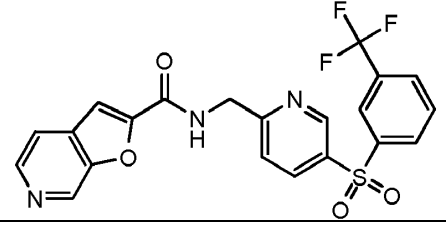
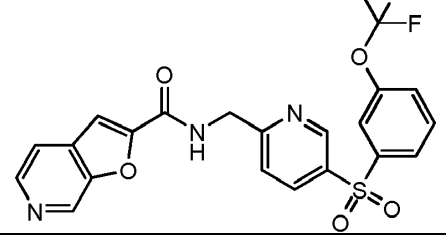
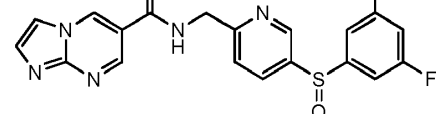
11. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>

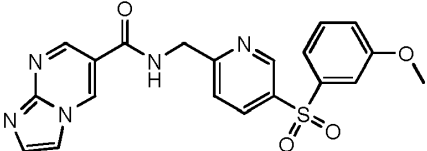
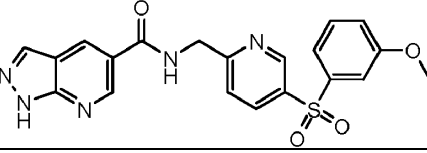
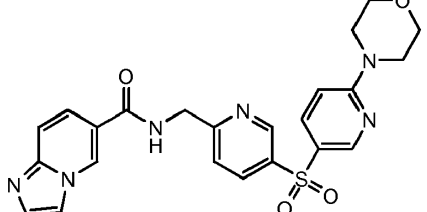
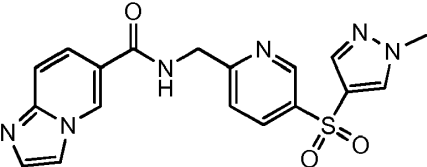
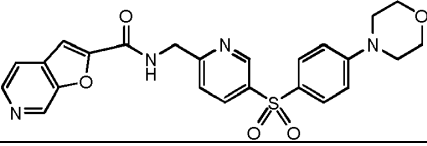
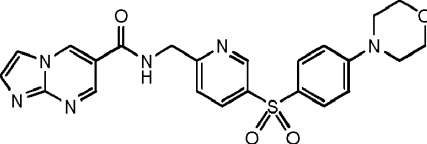
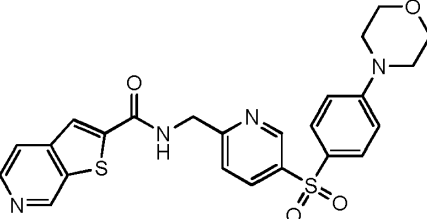
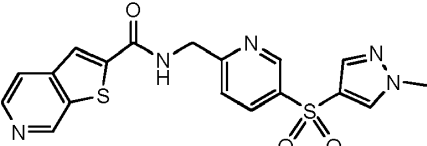
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (racémica);
	[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	(5-Bencenosulfonyl-pirimidin-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;



	[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (racémica);
	[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;

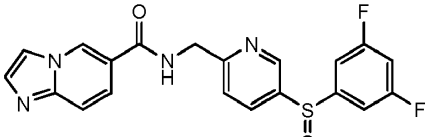
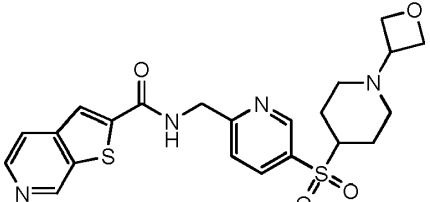
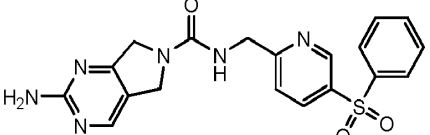
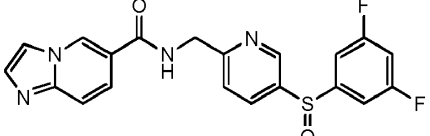
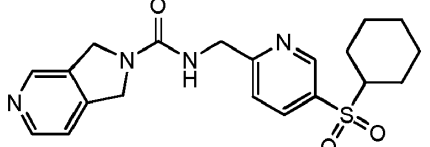
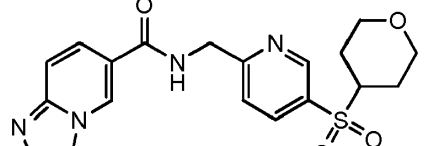
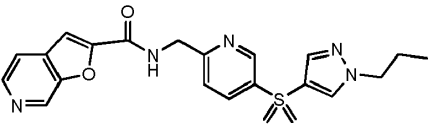
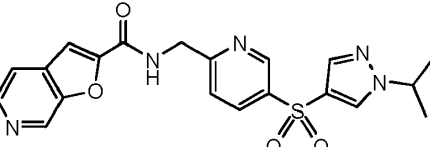
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico (racémica);</p>

	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);
	[5-(Piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;
	[5-(Piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (estereoisómero 1);
	[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (estereoisómero 2);
	[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
	[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
	[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;

	<p>[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>

	<p>[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>{5-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>{5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>

	<p>{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(Tetrahidro-piran-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(Tetrahidro-piran-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>

	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>(5-Bencenosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfinil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);</p>
	<p>(5-Ciclohexanosulfonyl-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(Tetrahidro-piran-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>

	<p>[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-sulfonil]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico;</p>

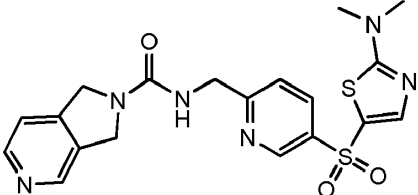
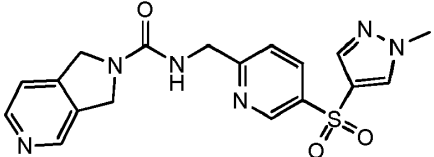
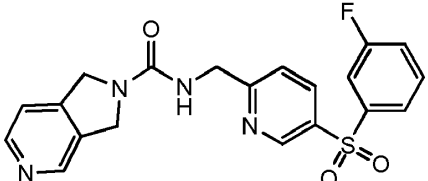
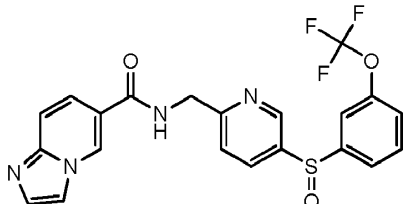
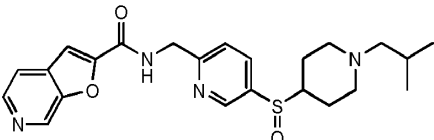
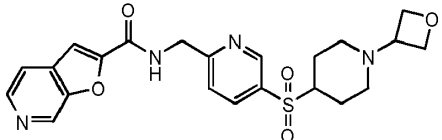
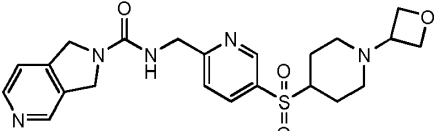


	<p>[5-(3,4-Dimetoxi-benzenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonyl]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>

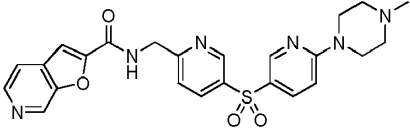
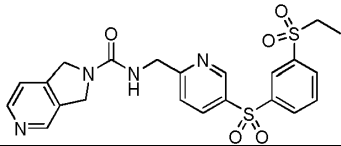
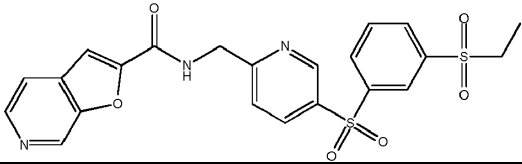
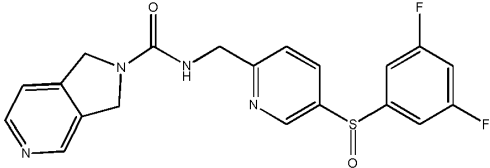
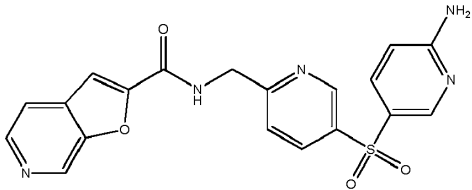
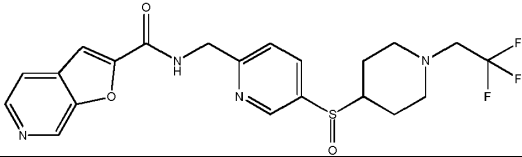
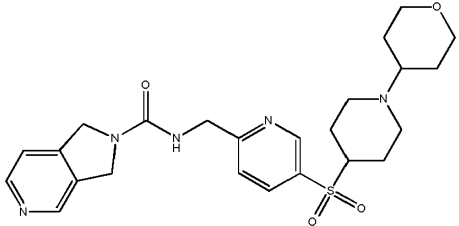
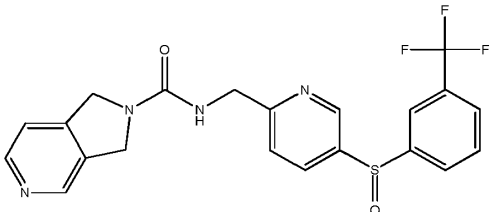
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-pirimidin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-pirimidin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>

	<p>[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 2-amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>

	<p>[5-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Metil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;</p>
	<p>[5-(4-Morfolin-4-il-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>

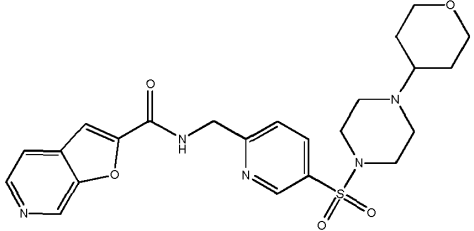
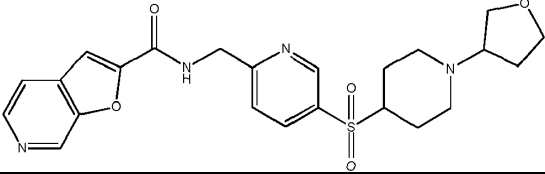
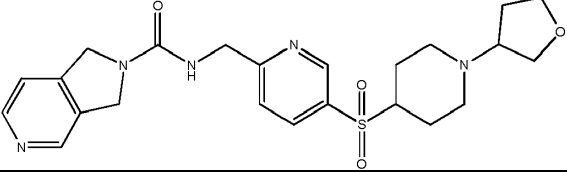
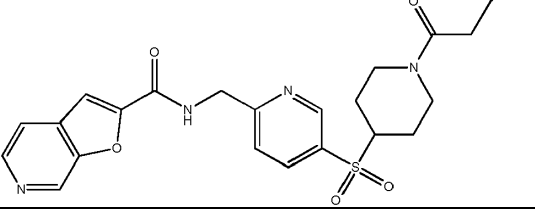
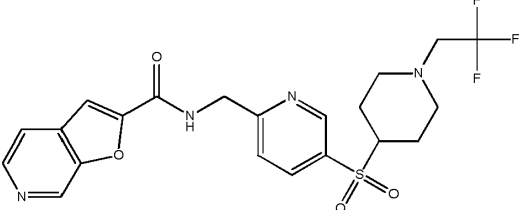
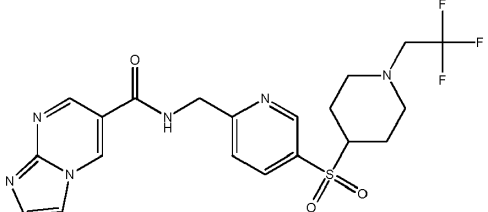
	<p>[5-(2-Dimetilamino-tiazol-5-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Trifluorometoxi-bencenosulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(1-Isobutil-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (racémica);</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Oxetan-3-il-piperidin-4-sulfonyl)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>

	<p>{5-[1-(Tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-sulfonil]-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>[5-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;</p>
	<p>[5-(1-Butiril-piperidin-4-sulfonil)-piridin-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;</p>
	<p>N-[[5-(3-etilsulfonilfenil)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-dimetoxifenil)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-etilsulfonylfenil)sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-[[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-morfolinofenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-metilsulfonylfenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(6-morfolino-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(4-tetrahidropiran-4-ilpiperazin-1-il)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

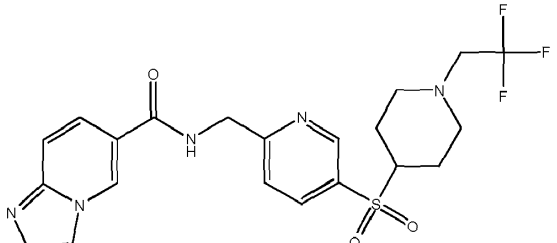
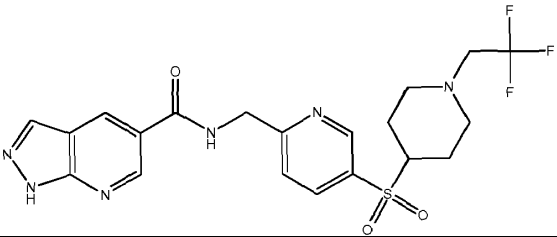
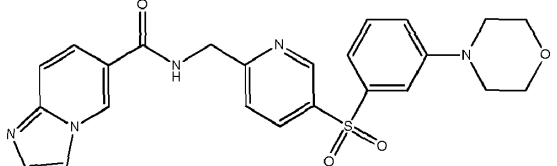
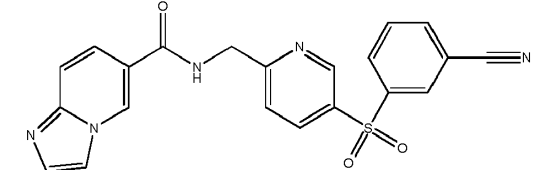
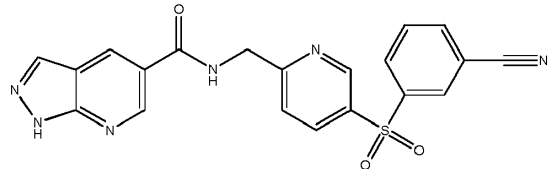
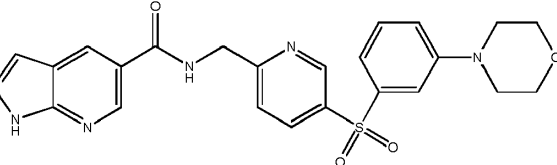
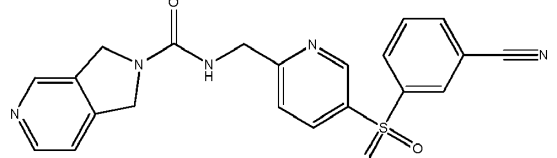


	<p>N-[[5-(4-tetrahidropiran-4-ilpiperazin-1-il)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahidrofurano-3-il-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahidrofurano-3-il-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-butanoil-4-piperidil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-(3,5-dimetoxifenil)sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-metil-sulfonylfenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-etil-sulfonylfenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-metil-sulfonylfenil)sulfonyl-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(2-pirrolidin-1-iltiazol-5-il)sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-(3,5-dimetoxi-fenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-propilpirazol-4-il)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]sulfonyl-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[2-[etil(metil)amino]tiazol-5-il]sulfonyl-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-[2-[etil (metil)amino]tiazol-5-il]sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[2-[etil(metil) amino]tiazol-5-il]sulfonil-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(4-pirrolidin-1-il-1-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(4-pirrolidin-1-il-1-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(6-amino-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-ciano-fenil)sulfonil-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-morfolino-fenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-cianofenil) sulfonyl]-2-piridil] metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-ciano-fenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-morfolino-fenil)sulfonyl]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(3-cianofenil) sulfonyl]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

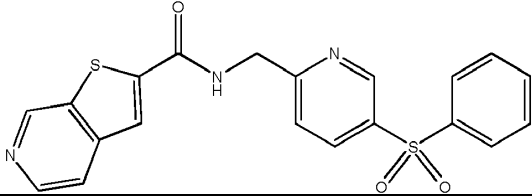
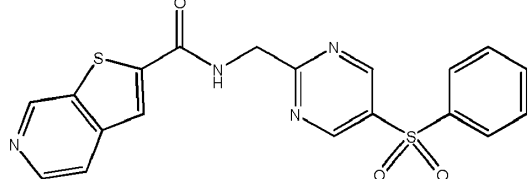
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil) sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómero 1);</p>
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil) sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (enantiómero 2);</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(5-cloro-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(2-morfolinopirimidin-5-il)sulfonil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(5-cloro-3-piridil)sulfonil]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2-piridil]metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-propilpirazol-4-il)sulfonil]-2-piridil]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-[(1-isobutyl-4-piperidil)sulfinil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfinil]-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-[(5-ciano-3-piridil)sulfonyl]-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-isopropilpirazol-4-il)sulfonyl-2-piridil]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-etilpirazol-4-il)sulfonyl-2-piridil] metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-etilpirazol-4-il)sulfonyl-2-piridil]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(bencenosulfonyl)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxamida;</p>



	<p>N-[[5-(bencenosulfonyl)-2-piridil]metil]-1-metil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(1-piperidilsulfonyl)-2-piridil]metil]-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxamida;</p>
	<p>4-[[6-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonil-amino)metil]-3-piridil]sulfinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[5-(3,5-difluorofenil)sulfonyl]pirimidin-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(bencenosulfonyl)-2-piridil]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(bencenosulfonyl)-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;</p>
	<p>N-[[5-(bencenosulfonyl)-2-piridil]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida;</p>

	<p>N-[[5-(benzenosulfonil)-2-piridil]metil]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida; y</p>
	<p>N-[[5-(benzenosulfonil)pirimidin-2-il] metil]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de estereoisómeros de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más agentes activos adyuvantes adicionales, o un agente de rescate, en la que dicho uno o más agentes adyuvantes activos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra®), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa®, Tarceva®, C225, GLEEVEC®, intron®, Peg-Intron®, combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN®), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin™, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxíurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, Erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, campath, leucovorina, y dexametasona, bicalutamida, carboplatino, clorambucilo, letrozol, megestrol, valrubicina y NIASPAN®, y en la que el agente de rescate se selecciona entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico y nicotinamida mononucleótico (NMN).

14. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica, un sujeto que padece o diagnosticado con, mediada por nicotinamidafosforibosiltransferasa (NAMPT) o una enfermedad o afección médica, un sujeto que padece o diagnosticado con, en el que la enfermedad es un tumor sólido o líquido, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, enfermedad de Hodgkin, diabetes.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto para su uso comprende al menos un compuesto selección entre el grupo que consiste en: un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra®), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa®, Tarceva®, C225, GLEEVEC®, intron®, Peg-Intron®, combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina,

dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN<sup>®</sup>), pentostatina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin<sup>™</sup>, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 $\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, 5 testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiourea, amsacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, Erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, 10 trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, campath, leucovorina, dexametasona, bicalutamida, clorambucilo, megestrol, valrubicina, vinblastina, y NIASPAN<sup>®</sup>, o uso de un agente de rescate seleccionado entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico, y nicotinamida mononucleótido (NMN).