

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 204**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2014 PCT/EP2014/057482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2014 E 14720062 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2986608**

54 Título: **Compuestos derivados de arilpirrolopiridina como inhibidores de LRRK2**

30 Prioridad:

18.04.2013 DK 201300231

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

15.11.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (50.0%)

Ottiliavej 9

2500 Valby, DK y

VERNALIS (R&D) LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

BEDFORD, SIMON TIMOTHY;

CHEN, I-JEN;

WANG, YIKANG y

WILLIAMSON, DOUGLAS STEWART

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 642 204 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados de arilpirrolopiridina como inhibidores de LRRK2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de arilpirrolopiridina que son inhibidores de LRRK2 y por lo tanto útiles en terapia y a la composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer y afecta a más de 1% de la población por encima de 65 años. La enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por temblor en reposo, bradicinesia y rigidez muscular.

10 Patológicamente, la enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas con la consecuente disminución en los niveles de dopamina en el cerebro y por agregación de la proteína α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas. Estos agregados llamados cuerpos de Lewy están compuestos de α -sinucleína fosforilada en la serina 129 insoluble y ubiquitina. Las estrategias de intervención terapéutica de la enfermedad de Parkinson actuales se dirigen a aumentar los niveles de dopamina en zonas inervadas por neuronas dopaminérgicas en el cerebro. La carbidopa es un inhibidor de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa también conocida como DOPA, y se coadministra con frecuencia con levodopa para aumentar la fracción de levodopa que llega a las regiones clínicamente relevantes en el cerebro. Los inhibidores de la monoamino-oxidasa B se administran para aumentar los niveles de dopamina por bloqueo del metabolismo de la dopamina. Como una alternativa, se administran agonistas de dopamina para estimular las neuronas dopaminérgicas, un efecto similar al obtenido aumentando los niveles de dopamina. Aunque estas terapias proporcionan beneficio sintomático significativo al paciente, también están asociadas con efectos secundarios adversos y a menudo se vuelven ineficaces después de tratamiento prolongado. Es importante que ninguna de las terapias existentes aborda el problema subyacente y que causa la enfermedad, es decir, la pérdida progresiva o inactivación de neuronas dopaminérgicas.

25 La quinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2) es una proteína de 2527 aminoácidos implicada en catalizar la fosforilación y la hidrólisis de GTP-GTD. La secuencia de referencia del NCBI para el ARNm de la LRRK2 es NM_198578.2. Está aumentando la evidencia que muestra una relación entre LRRK2 y la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Se ha mostrado que LRRK2 fosforila la α -sinucleína en la serina 129, y como se ha descrito antes, esta forma fosforilada constituye una parte importante de los cuerpos de Lewy [*Biochem Biophys Res Comm.*, 387, 149-152, 2009]. Adicionalmente, se ha mostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido en dominios funcionales de LRRK2 producen enfermedad de Parkinson hereditaria y esporádica. Hasta ahora se han identificado 6 variantes patógenas, es decir, Gly2019Ser, Ile2020Thr, Arg1441Cys, Arg1441Gly, Arg1441His y Tyr1699Cys [*Parkinsonism Rel. Dis.*, 15, 466-467, 2009; *Movement Dis.*, 25, 2340-2345, 2010; *Neuron*, 44, 601-607, 2004; y *Lancet*, 365, 412-415, 2005]. Es importante que las características clínicas de la enfermedad de Parkinson asociadas con las mutaciones de LRRK2 no se pueden distinguir de las que caracterizan la enfermedad de Parkinson idiopática. Esto sugiere fuertemente un mecanismo patógeno común y que la actividad de la LRRK2 es un factor limitante de la velocidad en el avance de la enfermedad de Parkinson [*FEBS Journal*, 276, 6436- 6444, 2009].

40 La forma patógena más común de la enfermedad de Parkinson asociada a la LRRK2 se encuentra en los portadores de la sustitución del aminoácido Gly2019Ser en el dominio de quinasa de la proteína LRRK2. La enfermedad de Parkinson con Gly2019Ser es hereditaria en una forma autosómica dominante que sugiere una mutación de ganancia de función de la proteína LRRK2. En apoyo de esta idea, estudios bioquímicos han mostrado que tanto la sustitución de glicina por serina en la posición del aminoácido 2019 como la sustitución de isoleucina por treonina en la posición del aminoácido 2020 en el dominio de quinasa, conducen a una mayor actividad de quinasa de la LRRK2 [*Proc. Nat. Acad. Sci USA*, 102, 16842-16847, 2005]. Esto sugiere una implicación causal de la LRRK2 superactiva en la patogénesis de las formas hereditarias de la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, los inhibidores de la LRRK2, que incluyen, por ejemplo, las mutaciones G2019S y I2020T, se podrían usar como tratamiento modificador de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson hereditaria.

50 En estudios celulares y animales se han identificado varios sitios de fosforilación en la proteína LRRK2. Los más destacados, la fosforilación de LRRK2 en dos restos conservados de serina en la posición del aminoácido 910 y serina en la posición del aminoácido 935 en la LRRK2 humana situada justo amino terminal respecto al dominio de repetición rico en leucinas media la unión a las proteínas 14-3-3. La fosforilación en los restos de serina 910 y 935 se mostró que eran dependientes de la conformación de LRRK2 activa y además, que los inhibidores de la quinasa LRRK2 pueden inhibir la fosforilación en estos dos sitios [*Biochem J.*, 430, 405-13, 2010; *J. Neurochem.*, 120:37-45,2012].

55 Se ha mostrado que los inhibidores de la quinasa LRRK2 inhiben de forma dependiente de la concentración la fosforilación de LRRK2-Ser910 y LRRK2-Ser935 en modelos celulares que expresan LRRK2 y LRRK2-G2019S así como en células linfoblastoides que expresan LRRK2 de pacientes de EP homocigotos para la mutación LRRK2 G2019S. Además, la inhibición de la quinasa LRRK2 inhibe de forma dependiente de la dosis la fosforilación de LRRK2-Ser910 y LRRK2-Ser935 en el cerebro de ratón después de la administración in vivo de un inhibidor de

LRRK2. [ACS Med. Chem. Lett. 3 (8), 658-662, 2012].

Los polimorfismos de un solo nucleótido comunes de la LRRK2 también se han asociado con la enfermedad de Parkinson [Nat Genet. 2009 Dec; 41(12): 1308-12] [Mov Disorder 27(6) 1823-1826 2012]. Un reciente metaanálisis de estudios de asociación del genoma completo donde se llevó a cabo corrección para el estado portador de G2019S, indicaba que las variantes comunes de LRRK2 con frecuencia pequeña de alelos (MAF) por encima del 1% también están asociadas con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson [Lancet. 377, 641-649, 2011]. Además, investigaciones de variantes polimórficas exónicas comunes han destacado varias variantes de LRRK2 de riesgo de enfermedad de Parkinson: en caucasianos la mutación M1646T, en la población asiática la mutación A419V y también la mutación previamente encontrada G2385R. Estudios de genoma también han identificado otras variantes de LRRK2 de riesgo de enfermedad de Parkinson tales como N551K, R1398H, K1423K, R1441G, R1441H, R1441C, R1628P, S1647T, Y1699C, I2020T y Y2189 [Lancet Neurol. 10, 898-908, 2011]. Esto indica que los inhibidores de LRRK2 podrían ser útiles como tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Parkinson que portan variantes genómicas de LRRK2 tales como M1646T, G2385R y A419V, en particular, pero también variantes de LRRK2 comunes y raras, tales como N551K, R1398H, K1423K, R1441G, R1441H, R1441C, R1628P, S1647T, Y1699C, I2020T y Y2189C.

Recientemente se ha demostrado que la autofosforilación de LRRK2 en S1292 ocurre in vivo y que puede ser inhibida por inhibición de la quinasa LRRK2. Además, la fosforilación de S1292 es potenciada por varias variantes de LRRK2 de la enfermedad de Parkinson hereditaria. Por lo tanto, la autofosforilación sirve como un valioso indicador de la actividad de la quinasa LRRK2 porque las variantes de LRRK2 de la enfermedad de Parkinson hereditaria aumentan los niveles de la autofosforilación de LRRK2 en S1292. Sin embargo, puesto que las variantes de la enfermedad de Parkinson aumentan la autofosforilación, se ha sugerido además que la fosforilación de S1292 puede ser importante para los efectos anormales de la quinasa, y por lo tanto, ser un factor de riesgo importante para la enfermedad de Parkinson [Science Trans. Med, Vol. 4, 164, 1-12, 2012].

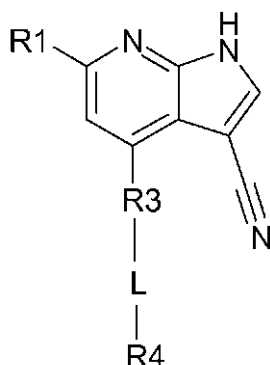
Realmente, como se ha descrito antes, puesto que las características clínicas de la enfermedad de Parkinson idiopática y asociada con LRRK2 son muy similares, esto también sugiere que los inhibidores de LRRK2 podrían ser útiles para el tratamiento de la EP esporádica.

Como se ha establecido antes, los inhibidores de LRRK2 se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y se hace especial mención a la enfermedad de Parkinson asociada con mutaciones en LRRK2, tales como Gly2019Ser. Además, los inhibidores de LRRK2 se espera que también sean útiles en el tratamiento de otras enfermedades que están asociadas con la LRRK2. La LRRK2 se ha identificado como un componente central en los cuerpos de Lewy y por lo tanto se espera que sea útil en el tratamiento de la demencia por cuerpos de Lewy [Neuropathol. Appl. Neurobiol., 34, 272-283, 2008]. La expresión del ARNm de LRRK2 está muy enriquecida en el cerebro, pulmones, riñón, bazo y sangre, lo que sugiere que es probable que el impacto funcional de la mayor actividad de LRRK2 sea más relevante en afecciones patogénicas y patológicas asociadas con esas regiones. Se puede encontrar apoyo para esta idea en estudios que muestran un mayor riesgo de cáncer no cutáneo en portadores de la mutación LRRK2 Gly2019Ser y en especial para cáncer renal y de pulmón [Mov. Disorder, 25, 2536-2541, 2010]. El exceso de expresión de LRRK2 por amplificación cromosómica también se ha identificado en carcinomas tiroideo y renal papilar. También se ha descrito la asociación genética de LRRK2 con enfermedades en donde están implicadas respuestas aberrantes del sistema inmunitario. Este es el caso para las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa así como para la lepra [Nat Genet. 42, 1118-1125, 2010; Inflamm. Bowel. Dis. 16, 557-558, 2010; N Engl. J Med. 361, 2609-2618, 2009; Inflamm. Bowel. Dis. doi: 10.1002/ibd.21651, 2011].

Según el conocimiento de los autores de la invención, nadie ha desarrollado compuestos derivados de arilpirrolopiridina como inhibidores de LRRK2.

Resumen de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente algunos derivados de arilpirrolopiridina que son inhibidores de LRRK2. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula A, para usar en el tratamiento de una enfermedad del SNC seleccionada de demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson,



[A]

en donde

R1 representa H o un grupo NHR2,

5 R2 representa H o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 N, cuyo anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno independientemente seleccionado del grupo que comprende CF₃, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcoxiamina C₁-C₃,

R3 representa un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N, cuyo anillo aromático o anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con H, OH, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃ o un trifluorometilo,

10 L está ausente o representa (CH₂)_n, n = 1 o 2,

R4 representa H, NH₂ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O, cuyo anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃, 1 o 2 alquilaminas C₁-C₃ o 1 o 2 alcoxiaminas C₁-C₃,

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 con la condición de que el compuesto no se selecciona de

4-Fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,

4-(3-Hidroxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo o

4-(2,4-Dimetilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

20 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula A anterior y sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula A anterior y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

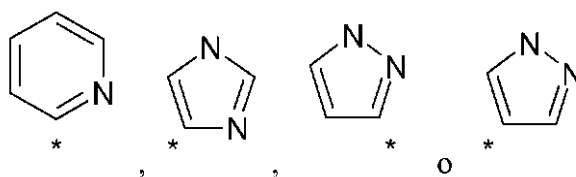
En una realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula A anterior y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada con la LRRK2.

25 Descripción detallada de la invención

La invención se define por el alcance de las reivindicaciones. Las realizaciones de la descripción que no están cubiertas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

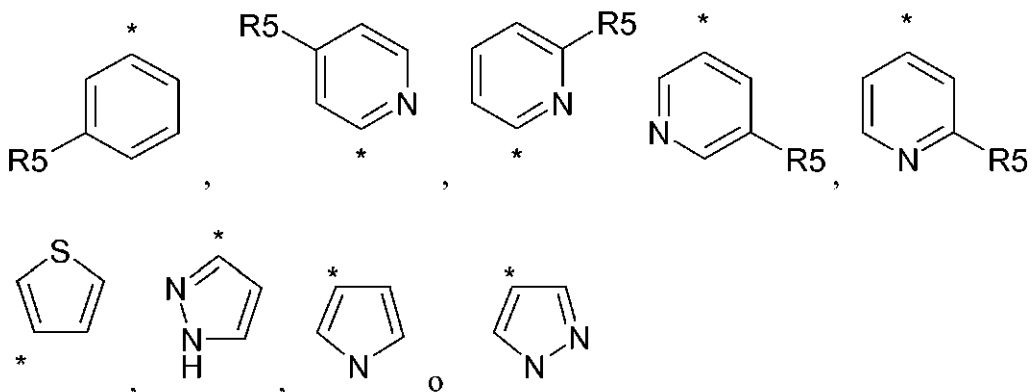
30 De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de fórmula A pueden tener un grupo R2 seleccionado de H o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 N, cuyo anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃, 1 o 2 alquilaminas C₁-C₃ o 1 o 2 alcoxiaminas C₁-C₃.

De acuerdo con otra realización de la invención, los compuestos de fórmula A pueden tener un grupo R2 seleccionado de los siguientes anillo heteroaromáticos



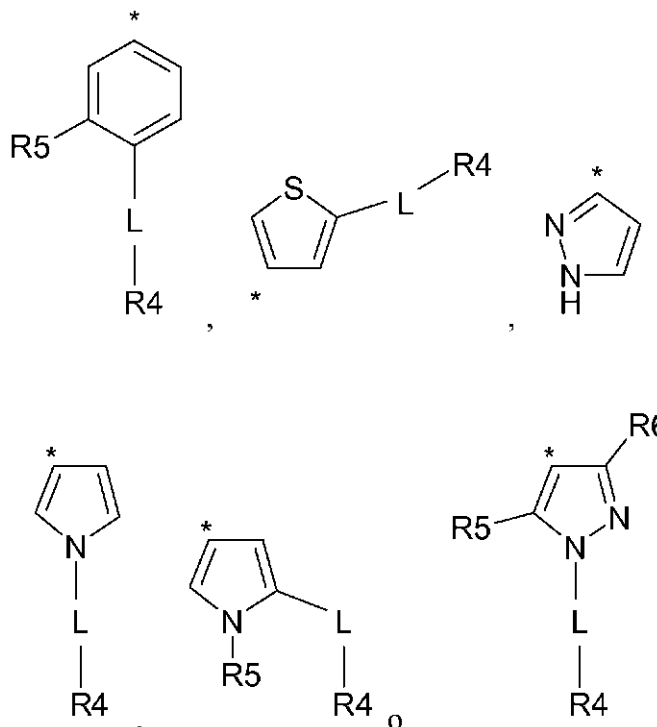
opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos, cada uno independientemente seleccionado del grupo que comprende CF₃, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcoxiamina C₁-C₃. * indica el punto de unión.

R3, de acuerdo con una realización, se puede seleccionar del grupo que comprende



5

Además, los compuestos de fórmula A, en algunas realizaciones, pueden tener un -R3-L-R4 seleccionado del grupo que comprende

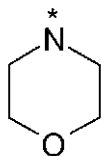


en donde R5 y R6 representa cada uno H, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

10 y

L y R4 se definen cada un independientemente en la presente memoria como para la fórmula A anterior. * indica el punto de unión.

Además, R4 se puede representar por



* indica el punto de unión.

En realizaciones específicas de acuerdo con la invención, los compuestos se seleccionan de

- 5 4-(3-Metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(3-Metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(3-Etilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(Tiofen-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 10 4-[1-(Morfolin-4-ilmetil)pirrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-{4-[(Dimetilamino)metil]-3-metil}fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Etil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 15 6-Amino-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 6-Amino-4-(3-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 6-[(1-Metilpirazol-3-il)amino]-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(3-Metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 20 6-[(1-Metilpirazol-4-il)amino]-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-Fenil-6-(piridin-2-ilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[[1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 25 6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[(1-Metil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo, o
 6-[[1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Los compuestos mencionados antes pueden estar en una composición como el único ingrediente activo o en combinación con otros ingredientes activos. Adicionalmente pueden estar en la composición uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 35 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros) como isómeros separados, puros u ópticos parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, están incluidos dentro del alcance de la invención.

En este contexto se entiende que cuando se especifica la forma enantiómera, el compuesto está en exceso

enantiomérico, p. ej., esencialmente en una forma pura. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferiblemente al menos 98%.

5 Las formas racémicas se pueden resolver en antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sales diastereoisómeras de los mismos con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en antípodas ópticas se basa en la cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también se pueden resolver por la formación de derivados diastereoisómeros. Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos para los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen los descritos por 10 J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Además, cuando está presente un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado en la molécula, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Igualmente, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que estos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se pretende que cualquier forma tautómera que puedan formar los compuestos esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

En el presente contexto, "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico, y similares.

Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilina-acético, así como las 8-halogenoteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Ejemplos adicionales de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyen las sales farmacéuticamente aceptables citadas en *J. Pharm. Sci.* 1977,66,2, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

El término "aromático" se refiere a un resto cíclico que tiene un sistema insaturado conjugado de $(4n+2)$ electrones π (donde n es un número entero positivo), a veces denominado un sistema de electrones π deslocalizado. El término "heteroaromático" pretende indicar una estructura de anillo aromático con uno o más heteroátomos. Los ejemplos pueden incluir piridinilo y pirimidinilo.

En el presente contexto, "alquilo" se pretende que indique un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. En particular, alquilo C_{1-6} se pretende que indique dicho hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y de la misma forma alquilo C_{1-3} se pretende que indique un hidrocarburo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo y similares.

El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $-O$ -alquilo en donde el alquilo es como se ha definido antes. En particular, alcoxi C_{1-6} se pretende que indique dicho hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y de la misma forma alcoxi C_{1-3} se pretende que indique un hidrocarburo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentoxi, isopropoxi y similares.

El término "alquilamina" o "alcoxiamina" se pretende que se refiera a una amina en la forma de RNH_2 en donde R es un grupo alquilo o alcoxi como se ha definido en lo que antecede.

50 En el presente contexto, "halógeno" se pretende que indica miembros del 7º grupo principal de la tabla periódica de los elementos, tal como fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Heteroátomo" se pretende que signifique azufre, oxígeno o nitrógeno.

El término "cíclico" como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier estructura cíclica, incluyendo sistemas de anillo no condensados alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. El término "miembros" se pretende que indique el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, piridinilo, piranilo

y pirimidinilo son anillos de 6 miembros, y pirrolilo, tetrahidrofuranilo y tiofenilo son anillos de 5 miembros.

Los términos “heterociclo”, “heterocíclico” y “heterocíclico” como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refiere a anillos no aromáticos saturados o insaturados que contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos.

- 5 En algunas realizaciones de la invención un anillo heterocíclico se pretende que signifique una estructura de anillo cíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos.

Los términos “sustituyentes” o “sustituido” como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a grupos que se pueden usar para sustituir hidrógeno.

- 10 En el presente contexto, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto se pretende que indique una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como “cantidad terapéuticamente eficaz”. Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación adecuada se puede lograr usando experimentación rutinaria, p. ej., construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos en la matriz, todo dentro de las capacidades habituales de un médico experto.

- 15 En el presente contexto, el término “tratamiento” y “tratar” significa la atención integral y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad. Se pretende que el término incluya todo el espectro de tratamientos para una enfermedad dada que padece el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar el avance de la enfermedad, aliviar los síntomas y complicaciones y/o curar o eliminar la enfermedad. El paciente que se va a tratar preferiblemente es un mamífero, en particular un ser humano. En el presente contexto, “enfermedad” se puede usar de forma sinónima con trastorno, afección, malfuncionamiento, disfunción y similares.

- 20 Como se ha establecido antes, los inhibidores de LRRK2 se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y se menciona en particular la enfermedad de Parkinson asociada con mutaciones en LRRK2, tales como Gly2019Ser. Además, los inhibidores de LRRK2 se espera que sean útiles también en el tratamiento de otras enfermedades que están asociadas con la LRRK2. La LRRK2 se ha identificado como un componente central en los cuerpos de Lewy y por lo tanto se espera que sea útil en el tratamiento de la demencia de cuerpos de Lewy [*Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 34, 272-283, 2008]. La expresión del ARNm de LRRK2 está muy enriquecida en cerebro, pulmones, riñón, bazo y sangre, lo que sugiere que es probable que el impacto funcional de la mayor actividad de LRRK2 sea más relevante en afecciones patogénicas y patológicas asociadas con esas regiones. Se puede encontrar apoyo para esta idea en estudios que muestran un mayor riesgo de cáncer no cutáneo en portadores de la mutación LRRK2 Gly2019Ser y en especial para cáncer renal y de pulmón [*Mov. Disorder*, 25, 2536-2541, 2010]. El exceso de expresión de LRRK2 por amplificación cromosómica también se ha identificado en carcinomas tiroideo y renal papilar. También se ha descrito la asociación genética de LRRK2 con enfermedades en donde están implicadas respuestas aberrantes del sistema inmunitario. Este es el caso para las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa así como para la lepra [*Nat Genet.* 42, 1118-1125, 2010; *Inflamm. Bowel. Dis.* 16, 557-558, 2010; *N Engl. J Med.* 361, 2609-2618, 2009; *Inflamm. Bowel. Dis.* doi: 10.1002/ibd.21651, 2011].

- 25 Por lo tanto, los compuestos, como se ha señalado en la fórmula A en lo que antecede, o las composiciones que comprenden dichos compuestos, se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por el exceso de expresión de LRRK2 o una forma mutada de LRRK2 tal como G2019S, I2020T, M1646T, G2385R, A419V, N551K, R1398H, K1423K, R1441G, R1441H, R1441C, R1628P, S1647T, Y1699C, I2020T o Y2189C.

- 30 La enfermedad o trastorno puede ser una enfermedad del SNC seleccionada de demencia de cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson, tal como enfermedad de Parkinson idiopática o enfermedad de Parkinson esporádica o en un paciente con enfermedad de Parkinson que lleve una cualquiera de las mutaciones de LRRK2 mencionadas antes, en particular la mutación G2019S.

- 35 En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad y el peso, y el estado general del sujeto que se va a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar, cualquier enfermedad concomitante que se va a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos para el experto en la técnica.

- 40 Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos como un compuesto puro o en combinación

- con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples dosis. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualesquiera otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 22ª Edición, Pharmaceutical Press, 2012. En el presente contexto, "excipiente," "vehículo", "diluyente," "adyuvante" y similares se usan de forma sinónima y se pretende que signifiquen lo mismo.
- Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para la administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral. Se observará que la vía preferida dependerá de la afección general y edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar y el ingrediente activo elegido.
- Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea adecuado, se pueden preparar con recubrimientos.
- Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.
- Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas o no acuosas, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles, antes de usar.
- Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizadores, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes etc.
- De forma conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma farmacéutica unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.
- Para administración parenteral, se pueden usar soluciones del compuesto de la invención en una solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas se pueden tamponar de forma adecuada si es necesario y primero hacer el diluyente líquido isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles usados están todos fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica.
- Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diferentes disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, arcilla blanca, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de la celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables después se administran fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas.
- Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, que contienen cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.
- Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser un comprimido, p. ej., puesto en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelets o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.
- Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.
- Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyente habituales seguido de compresión de la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato magnésico, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se pueden usar cualesquiera otros adyuvantes o aditivos habitualmente usados para dichos propósitos, tales como colorantes, agentes de sabor, conservantes, etc., con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.
- El uso de los términos "un" y "una" y "el" y "la" y referencias similares en el contexto de describir la invención, debe

interpretarse que cubren tanto las formas tanto singular como plural, salvo que se indique otra cosa en la presente memoria o el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, la frase "el compuesto" debe entenderse que se refiere a varios "compuestos" de la invención o aspectos particulares descritos, salvo que se indique otra cosa.

- 5 La descripción de la presente memoria de cualquier aspecto o aspectos de la invención que usa términos tales como "comprende", "tiene", "incluye" o "contiene" con respecto a un elemento o elementos, se pretende que de apoyo a un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" que elemento o elementos particulares, salvo que se exponga otra cosa o el contexto lo contradiga claramente (p. ej., una composición descrita en la presente memoria que comprende un elemento particular, debe entenderse que también describe una composición que consiste en ese elemento, salvo que se exponga otra cosa o el contexto lo contradiga claramente.

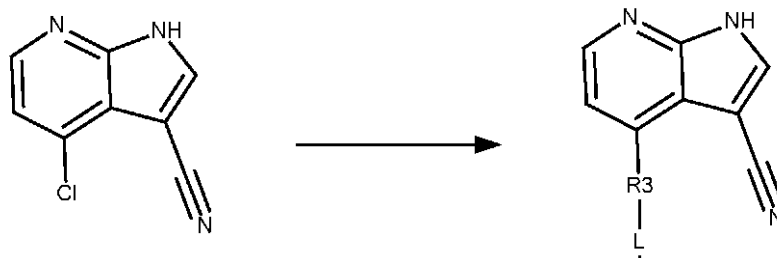
Preparación de los compuestos de la invención

- 15 Los compuestos de la presente invención de fórmula general A de la presente memoria anterior, en donde de R1 a R4 y L son como se han definido antes, se pueden preparar por los métodos señalados en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los métodos descritos, se pueden usar variantes o modificaciones, que son por sí mismas conocidas para los químicos expertos en la técnica o pueden ser evidentes para la persona experta en la técnica. Además, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

Los productos de la invención se pueden preparar por los siguientes métodos generales:

- 20 Los compuestos de fórmula I o sus sales en los que R3 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N, cuyo anillo aromático o anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con H, OH, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃ o un trifluorometilo; L está ausente o representa CH_n, n = 1 o 2; R4 representa H, NH₂ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O, cuyo anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, oxi C₂-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcoxiamina C₂-C₃, se pueden preparar por los siguientes procedimientos.

a) Reacción de un compuesto de fórmula II mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento de Suzuki u otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición, como se describe en (D. W. Knight, "Coupling Reactions Between sp² Carbon Centres" en Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, pág. 481-520, Pergamon Press, 1991), con un ácido borónico (R₃B(OH)₂)



- 30 o un éster de ácido borónico correspondiente, donde R3 representa, por ejemplo, 3-metodifenilo, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) y una base adecuada tal como fluoruro potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

- 35 b) Etapa 1: Unión de un grupo protector (P) tal como fenilsulfonilo a un compuesto de fórmula II usando transformaciones químicas convencionales conocidas para el experto en la técnica, tales como hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con cloruro de fenilsulfonilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina y un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente para dar un compuesto de fórmula III.

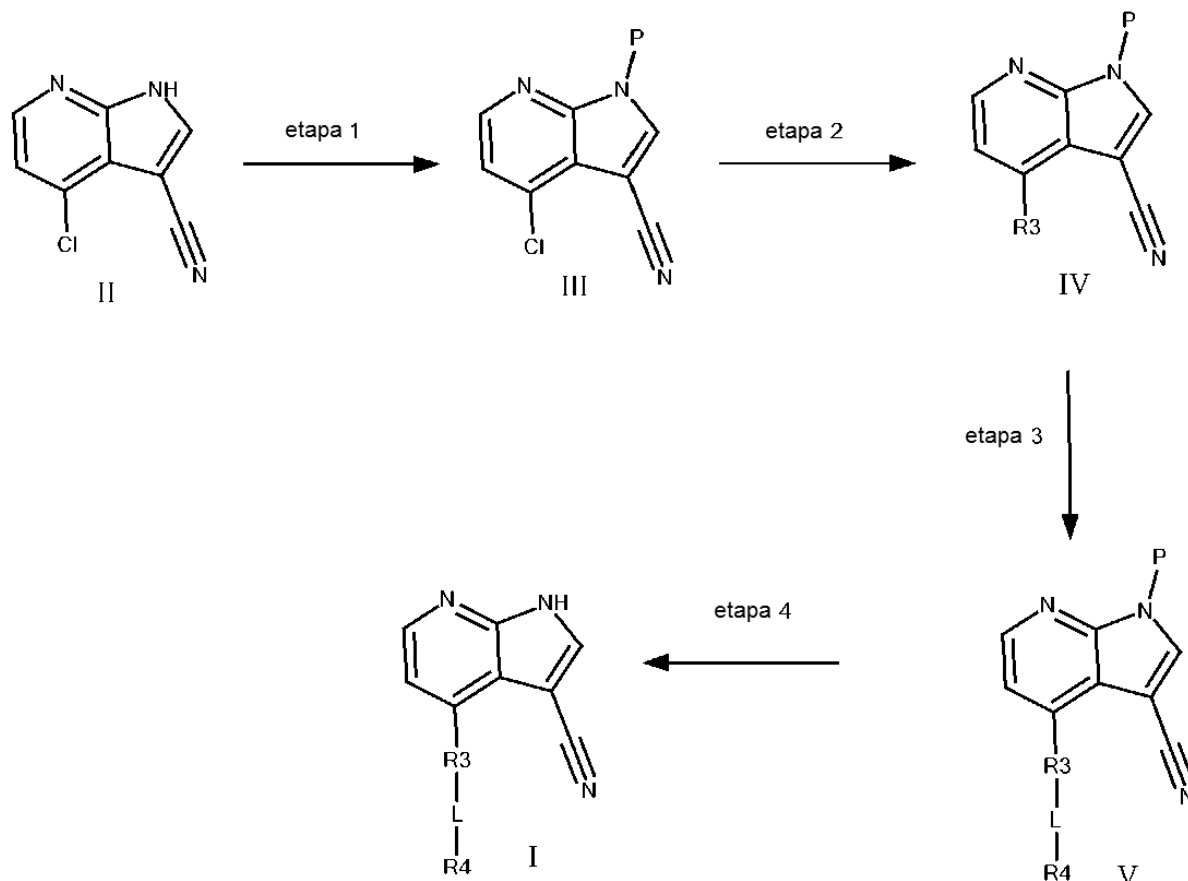
- 40 Etapa 2: Reacción de un compuesto de fórmula III mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento de Suzuki u otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición, con un ácido borónico opcionalmente protegido (R₃B(OH)₂) o un éster del ácido borónico correspondiente, tal como el ácido 1-(trisisopropilsilil)pirrol-3-ilborónico, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de tetrahydrofurano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como dicloruro de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)-ferroceno]paladio(II) y una base adecuada tal como carbonato potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

Etapa 3: Reacción de un compuesto de fórmula IV con una disolución de formaldehído acuoso en un disolvente tal como etanol, seguido de una amina tal como morfolina, y calentamiento a una temperatura adecuada de 60-150 °C.

El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

Etapa 4: Eliminación de un grupo protector de un compuesto de fórmula V, usando transformaciones químicas convencionales conocidas para un experto en la técnica. Esto incluye la hidrólisis de un compuesto de fórmula V donde P es fenilsulfonilo, en una mezcla de agua y otro disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador tal como carbonato potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

5



c) Etapa 5: Reacción de un compuesto de fórmula III preparado en la etapa 1 anterior mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento de Suzuki u otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición, con un ácido borónico opcionalmente sustituido con formilo ($R_3B(OH)_2$) o un éster de ácido borónico correspondiente, tal como el ácido 4-formil-3-metilfenilborónico, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como dicloruro de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)-ferrocene]paladio(II) y una base adecuada tal como carbonato potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

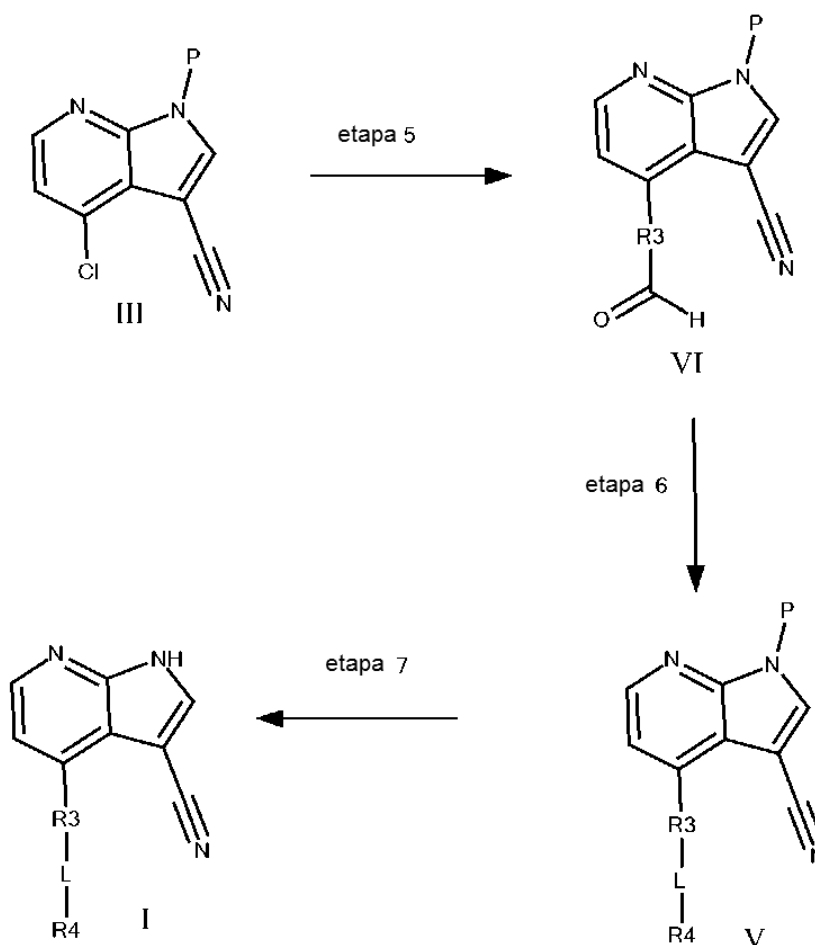
10

Etapa 6: Reacción de un compuesto de fórmula VI con una amina tal como morfolina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano y un catalizador tal como acético ácido, seguido de un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro sódico y calentamiento a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

15

Etapa 7: Eliminación de un grupo protector de un compuesto de fórmula V, usando transformaciones químicas convencionales conocidas para un experto en la técnica. Esto incluye la hidrólisis de un compuesto de fórmula V donde P es fenilsulfonilo, en una mezcla de agua y otro disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador tal como carbonato potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

20



Los compuestos de fórmula X o sus sales, en los que R3 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N; L es CH₂; R4 representa NH₂, NMe₂ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y/u O, cuyo anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, oxi C₂-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcoxiamina C₂-C₃; R5 representa H o alquilo C₁-C₃, se pueden preparar por los siguientes procedimientos.

5

Etapa 8: Reacción de un compuesto de fórmula III preparado antes, mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Suzuki, u otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición, con un ácido aril-borónico disustituido con formilo (XHCOR₃B(OH)₂) (X = Cl, Br o I) o un éster del ácido borónico correspondiente, tal como el ácido 3-cloro-4-formil-3-fenilborónico, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como dicloruro de [1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)-ferrocene]paladio(II) y una base adecuada tal como carbonato potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

10

Etapa 9: Reacción de un compuesto de fórmula VII mediante una reacción de acoplamiento cruzado tal como una reacción de Heck, u otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición con un vinil-boroxano (R₅CH:CHBO)₃, tal como complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina, en presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) con una base adecuada tal como carbonato potásico, en una mezcla de disolventes adecuada tal como 1,2-dimetoxietano y agua, y una temperatura adecuada de 60-180 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

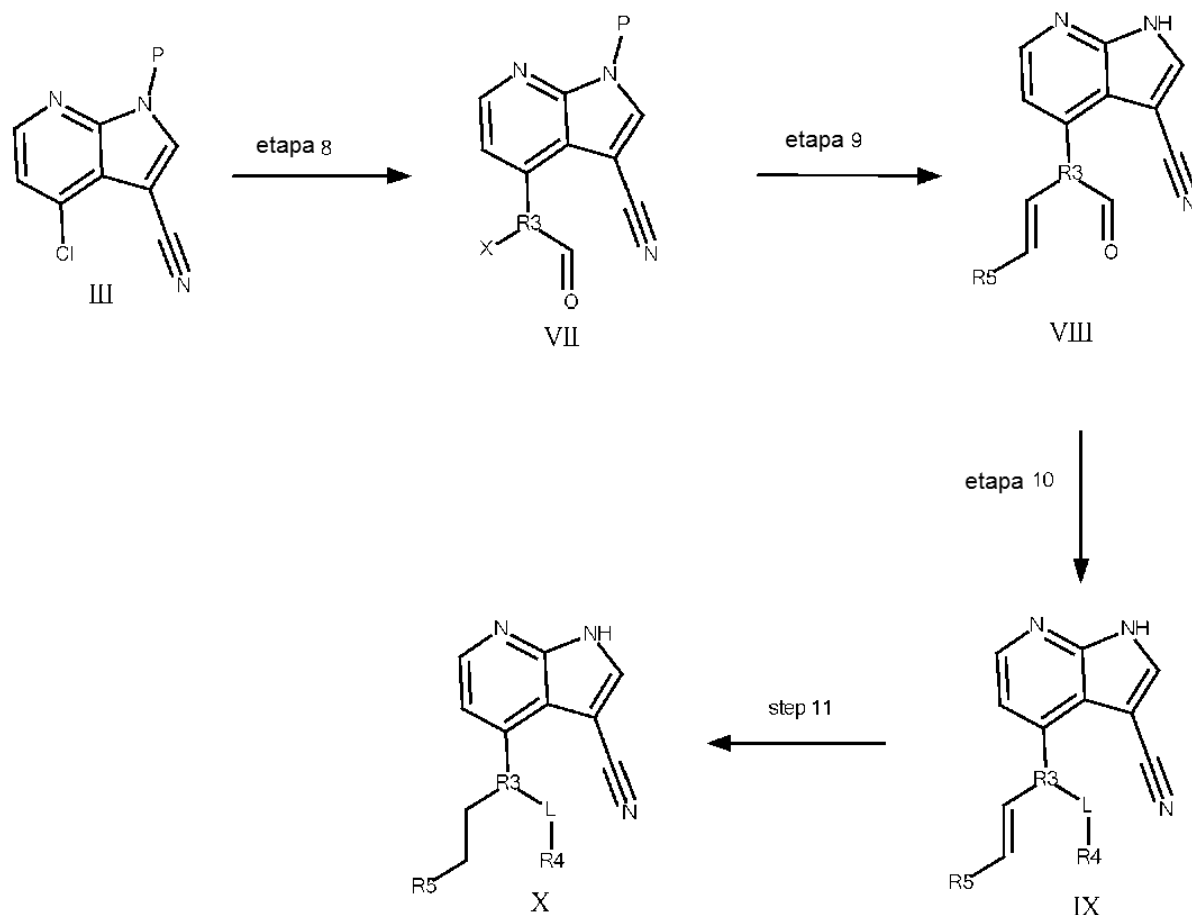
15

Etapa 10: Reacción de un compuesto de fórmula VIII con una amina tal como morfolina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano y un catalizador tal como ácido acético, seguido de un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro sódico y calentamiento a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

20

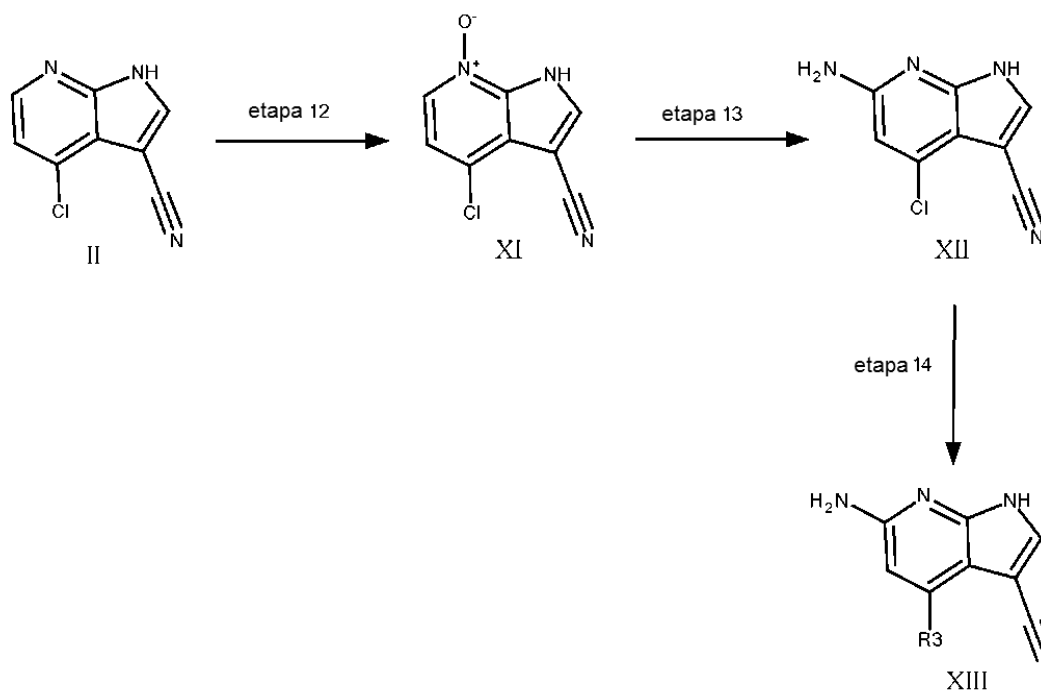
Etapa 11: Reacción de un compuesto de fórmula IX con hidrógeno gaseoso a una presión adecuada tal como presión ambiente en un disolvente adecuado tal como metanol, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón al 10%

25



Los compuestos de fórmula XIII o sus sales, en los que R3 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N, cuyo anillo aromático o anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con H, OH, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃, o trifluorometilo, se pueden preparar por los siguientes procedimientos.

- 5 a) Etapa 12: Reacción de un compuesto de fórmula II con un agente oxidante tal como ácido metacloroperoxibenzoico en un disolvente adecuado tal como cloroformo, a una temperatura adecuada tal como de -20 °C a temperatura ambiente, a lo largo de un tiempo adecuado tal como 16 horas, seguido de tratamiento con ácido metanosulfónico.
- 10 Etapa 13: Reacción de una suspensión de la sal de ácido metanosulfónico de un compuesto de fórmula XI en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo con sulfato de dimetilo, calentamiento a una temperatura adecuada tal como 40-70 °C y posterior tratamiento con amoniaco concentrado en metanol y calentamiento en un tubo sellado a una temperatura adecuada tal como 40-70 °C.
- 15 Etapa 14: Reacción de un compuesto de fórmula XII mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento de Suzuki, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición, como se describe en (D. W. Knight, "Coupling Reactions Between sp² Carbon Centres" en Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, pág. 481-520, Pergamon Press, 1991), con un ácido borónico (R₃B(OH)₂), o un éster de ácido borónico correspondiente, donde R₃ representa, por ejemplo, fenilo, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y una base adecuada tal como fluoruro potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.
- 20

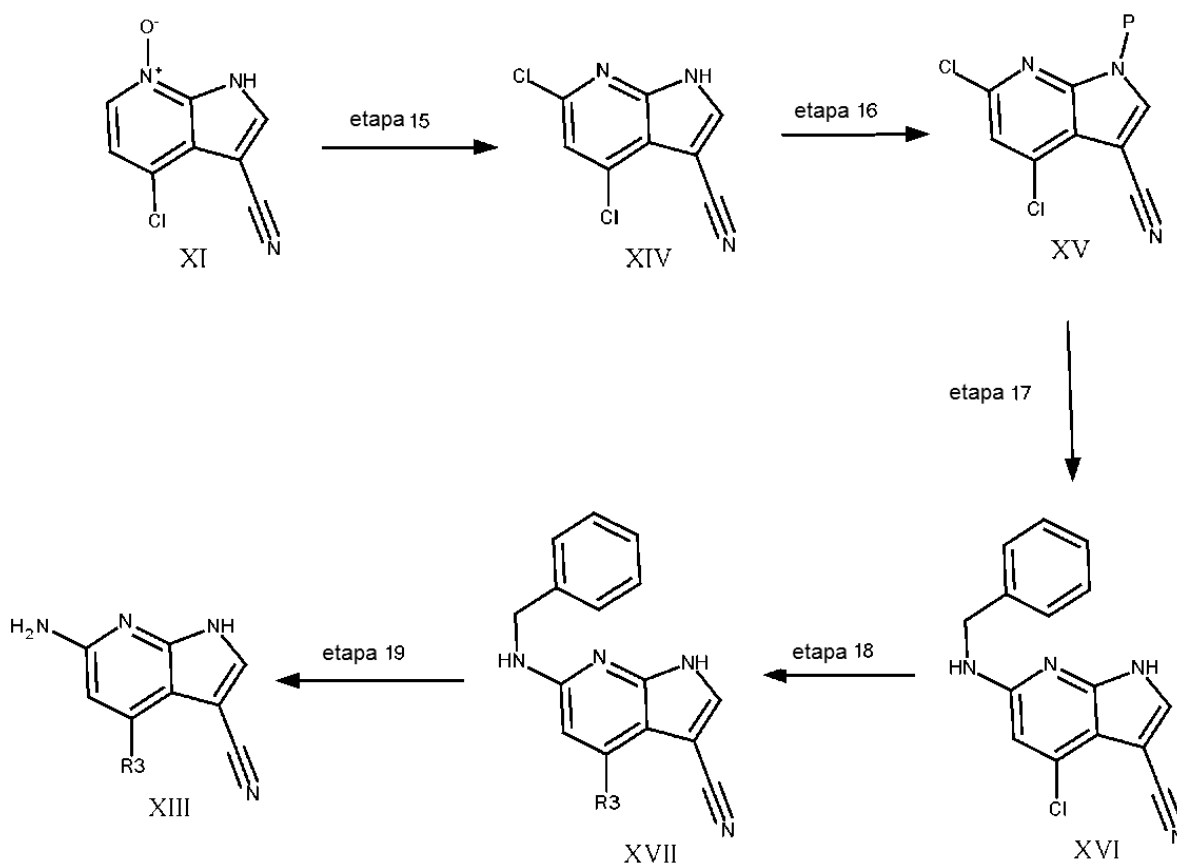


b) Etapa 15: Reacción de la sal del ácido metanosulfónico de un compuesto de fórmula XI preparado antes, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida con cloruro de metanosulfonilo, y calentamiento a una temperatura adecuada de 60-100 °C.

- 5 Etapa 16: Unión de un grupo protector (P) tal como fenilsulfonilo a un compuesto de fórmula XIV usando transformaciones químicas convencionales conocidas para el experto en la técnica, tales como hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIV con cloruro de fenilsulfonilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina y un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente para dar un compuesto de fórmula XV.
- 10 Etapa 17: Reacción de un compuesto de fórmula XV mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Buchwald, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, con una amina bencílica (RCH_2NH_2) donde R representa por ejemplo fenilo, en un disolvente adecuado tal como a dimetilformamida en presencia de un catalizador adecuado tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), ligando fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno y una base adecuada tal como *tert*-butóxido sódico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

Etapa 18: Reacción de un compuesto de fórmula XVI mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Suzuki, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición como un ácido borónico ($R_3B(OH)_2$) o un éster de ácido borónico correspondiente, donde R3 representa por ejemplo ácido 3-metilfenilborónico, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como bis(*tri-tert*-butilfosfina)paladio(0) y una base adecuada tal como fluoruro potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

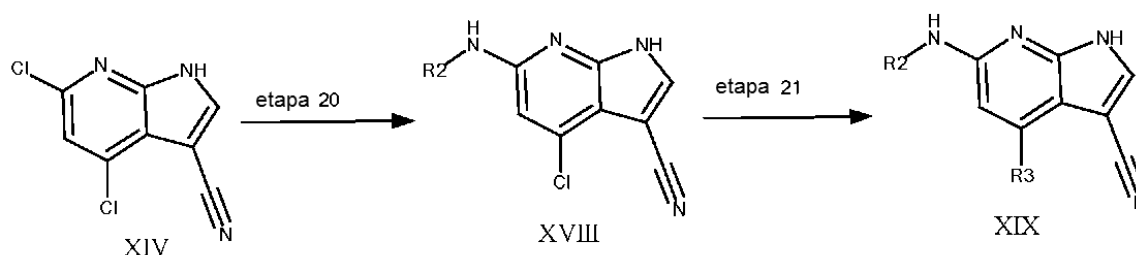
Etapa 19: Reacción de un compuesto de fórmula XVII en un disolvente adecuado tal como etanol con hidrógeno gaseoso a una temperatura y presión adecuadas tal como ambiente, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón al 10%



Los compuestos de fórmula XIX o sus sales, en donde R2 representa un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 N, cuyo anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, halógeno, alcoxi C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcóxiamina C₁-C₃, R3 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N, cuyo anillo aromático o anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido H, OH, 1 o 2 alquilo C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃, o trifluorometilo, se pueden preparar por los siguientes procedimientos.

a) Etapa 20: Reacción de un compuesto de fórmula XIV como se ha preparado antes mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento de Buchwald, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, con una amina (R₂NH₂) donde R2 representa por ejemplo (1-metil-1H-pirazol-3-ilo), en un disolvente adecuado tal como a dimetilformamida en presencia de un catalizador adecuado tal como tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0), un ligando fosfina adecuado tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno y una base adecuada tal como *tert*-butóxido sódico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

Etapa 21: Reacción de un compuesto de fórmula XVIII mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Suzuki, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición como con un ácido borónico (R₃B(OH)₂) o un éster del ácido borónico correspondiente, donde R3 representa por ejemplo fenilo, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como bis(*tri-tert*-butilfosfina)paladio(0) y una base adecuada tal como fluoruro potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.



b) Etapa 22: Reacción de un compuesto de fórmula XIV con yoduro sódico y cloruro de acetilo en un disolvente

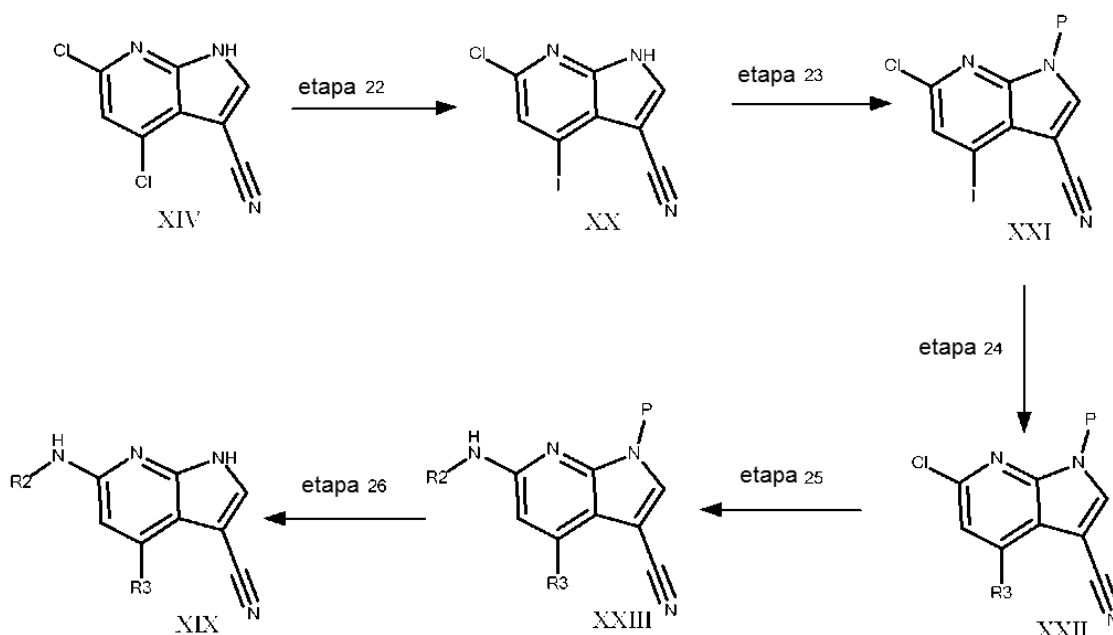
adecuado tal como acetonitrilo y a una temperatura adecuada de ambiente a 80 °C, para dar un compuesto de fórmula XX.

- 5 Etapa 23: Unión de un grupo protector (P) tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) a un compuesto de fórmula XX usando transformaciones químicas convencionales conocidas para el experto en la técnica, tales como hacer reaccionar el compuesto de fórmula XX con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como hidruro sódico a una temperatura adecuada de -20 °C a temperatura ambiente, para dar un compuesto de fórmula XXI.

- 10 Etapa 24: Reacción de un compuesto de fórmula XXI mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Stille, u otra reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición, con un tri-*n*-butilestannano opcionalmente sustituido (R₃Sn(Bu)₃), tal como 4-metil-2-(tributylestannil)piridina, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y yoduro de cobre en presencia de cloruro de litio, a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

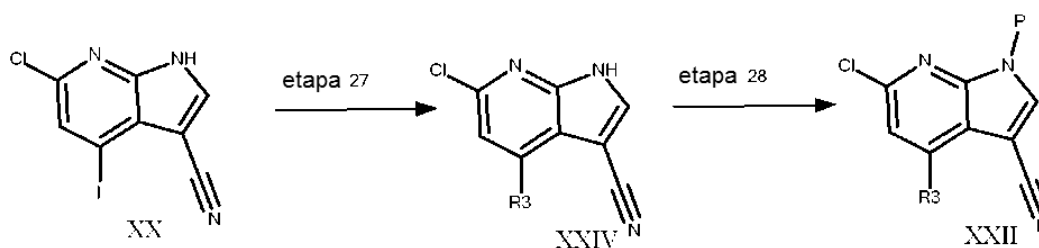
- 15 Etapa 25: Reacción de un compuesto de fórmula XXII mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Buchwald, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, con una arilamina R₂NH₂, en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de un catalizador adecuado tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), ligando fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y una base adecuada tal como terc-butóxido sódico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.

- 20 Etapa 26: Eliminación de un grupo protector de un compuesto de fórmula XXIII, usando transformaciones químicas convencionales conocidas para el experto en la técnica, tales como reacción con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada de 0-100 °C, para dar un compuesto de fórmula XIX



- 25 c) Etapa 27: Reacción de un compuesto de fórmula XX mediante una reacción de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes, para dar un compuesto de fórmula XXIV.

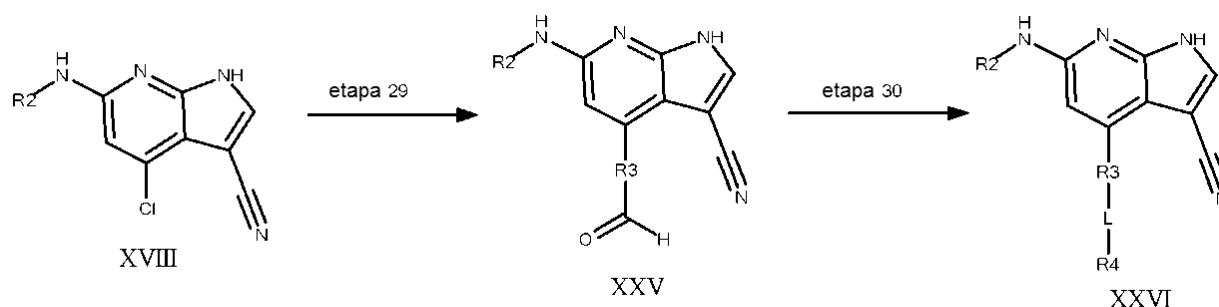
Etapa 28: Unión de un grupo protector (P) tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) a un compuesto de fórmula XXIV como se ha descrito antes, para dar un compuesto de fórmula XXII, que se puede transformar en compuestos de fórmula XIX como se ha descrito antes.



Los compuestos de fórmula XXVI o sus sales, en donde R2 representa un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 N, cuyo anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcóxiamina C₁-C₃, R3 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N, cuyo anillo aromático o anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido H, OH, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃, o trifluorometilo, L representa CH_n (n=1 o 2), y R4 representa H, NH₂ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O, cuyo anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₂-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcóxiamina C₂-C₃, se pueden preparar por los siguientes procedimientos.

- 5
- 10 Etapa 29: Reacción de un compuesto de fórmula XVIII como se ha preparado antes mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como acoplamiento de Suzuki, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición con un ácido borónico sustituido con formilo (HCO-R₃B(OH)₂) o un éster del ácido borónico correspondiente, donde R3 representa por ejemplo fenilo, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) y una base adecuada tal como fluoruro potásico a una temperatura adecuada de 60-150 °C. El calentamiento se podía llevar a cabo en un sistema de microondas.
- 15

Etapa 30: Reacción de un compuesto de fórmula XXV con una amina tal como morfolina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano y un catalizador tal como acético ácido, seguido de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico y calentamiento a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.



20

Métodos generales

El calentamiento con microondas se llevó a cabo con un instrumento CEM Discover®.

- 25 Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectroscopía de masas (LC-MS) usando uno de los métodos A-F, y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H).

LC-MS Método A

Instrumentos:

- 30 Agilent HP1100 con DAD y MSD G1946 D (ionización positiva y negativa, intervalo de barrido: 150-1000 Da) o Agilent HP1200 con DAD y MSD 6140 (ionización positiva y negativa, intervalo de barrido: 150-1000 Da). La detección UV era a 230 nm, 254 nm y 270 nm. Las condiciones y métodos son idénticos para ambos instrumentos.

Columna: Gemini NX 5 μm C18, 30 × 2,1 mm, de Phenomenex.

Temperatura: 40 °C.

Fase móvil: Disolvente A: Agua/ formiato amónico 10 mM / ácido fórmico al 0,08% (v/v) pH=3,5.

Disolvente B: Acetonitrilo/ Disolvente A al 5,3 % (v/v) / ácido fórmico al 0,08% (v/v).

- 35 Volumen de inyección: 1 μl

ES 2 642 204 T3

Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
0,00	95	5	1
0,25	95	5	1
2,5	5	95	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

LC-MS Método B

- 5 Instrumentos: Agilent 1200 SL series conectado con un Agilent MSD 6140 cuadrupolo sencillo de con una fuente de multimodo (ESI/APCI, ionización positiva y negativa, intervalo de barrido: 150-850 Da). La detección UV era a 230 nm, 254 nm y 270 nm.

Columna: Kinetex C18, 2,6 micrómetros, 50 × 2 mm, de Phenomenex.

Temperatura: 55 °C.

Fase móvil: Disolvente A: Agua/ formiato amónico 10 mM / ácido fórmico al 0,08% (v/v) pH=3,5.

- 10 Disolvente B: Acetonitrilo / Disolvente A al 5,3 % (v/v) / ácido fórmico al 0,08% (v/v).

Volumen de inyección: 1 µl.

Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
0,00	95	5	1,3
0,12	95	5	1,3
1,30	5	95	1,3
1,35	5	95	1,6
1,85	5	95	1,6
1,90	5	95	1,3
1,95	95	5	1,3

LC-MS Método C

- 15 Columna: BEH C18, 1,7 micrómetros, 50 × 2,1 mm de Acquity.

Temperatura: 55 °C.

Fase móvil: Disolvente A: Agua/ ácido fórmico al 0,1% (v/v).

Disolvente B: Acetonitrilo/ ácido fórmico al 0,1% (v/v).

Gradiente:

ES 2 642 204 T3

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
0,00	97	3	0,6
0,40	97	3	0,6
3,2	2	98	0,6
3,8	2	98	0,6
4,2	97	3	0,6
4,5	97	3	0,6

LC-MS Método D

Columna: BEH C18, 1,7 micrómetros, 50 × 2,1 mm de Acquity

Temperatura: 55 °C.

5 Fase móvil: Disolvente A: Agua/ ácido fórmico al 0,1% (v/v).

Disolvente B: Acetonitrilo/ ácido fórmico al 0,1% (v/v).

Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
0,00	97	3	0,4
0,50	97	3	0,4
1,5	10	90	0,4
1,8	10	90	0,4
2,2	5	95	0,4
3,2	5	95	0,4
4,0	97	3	0,4

LC-MS Método E

10 Columna: XBridge C18, 2,5 micrómetros, 50 × 4,6 mm

Temperatura: 35 °C.

Fase móvil: Disolvente A: Agua/ ácido fórmico al 0,1% (v/v).

Disolvente B: Acetonitrilo/ ácido fórmico al 0,1% (v/v).

Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
0,00	95	5	1,3
0,50	95	5	1,3
1,0	85	15	1,3
3,3	2	98	1,3
5,2	2	98	1,3

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
5,5	95	5	1,3
6,0	95	5	1,3

LC-MS Método F

Columna: XBridge C18, 2,5 micrómetros, 50 × 4,6 mm

Temperatura: 35 °C.

5 Fase móvil: Disolvente A: bicarbonato amónico 5 mM en agua (pH 10)

Disolvente B: Acetonitrilo

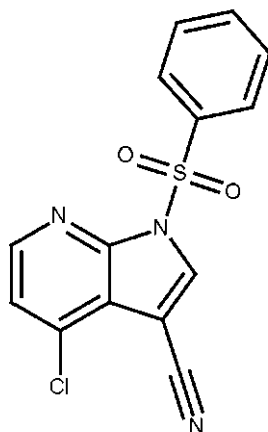
Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml.min ⁻¹)
0,00	95	5	1,3
0,50	95	5	1,3
1,0	85	15	1,3
3,3	2	98	1,3
5,2	2	98	1,3
5,5	95	5	1,3
6,0	95	5	1,3

10 Los análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H (400 MHz) se llevaron a cabo usando un espectrómetro de RMN Bruker DPX-400 MHz. La referencia espectral era el desplazamiento químico conocido del disolvente de la muestra. Los datos de RMN ¹H dados indican el desplazamiento químico (δ) como partes por millón (ppm), la integración (p. ej., 1 H), y la multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; sept, septete; m, multiplete; an., ancho; dd, doblete de dobletes, etc.).

Preparación de compuestos intermedios

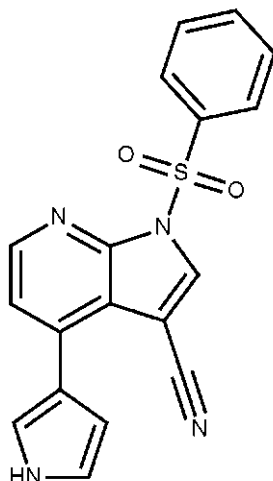
15 1-(Bencenosulfonil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



20 Se recogió el 4-cloro-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (3,61 g) en diclorometano (120 ml) en un matraz de fondo redondo seco. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,25 g), seguido de trietilamina (4,24 ml). Después se añadió cloruro de fenilsulfonilo (3,11 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. Después la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (200 ml) y salmuera (100 ml). Se separó

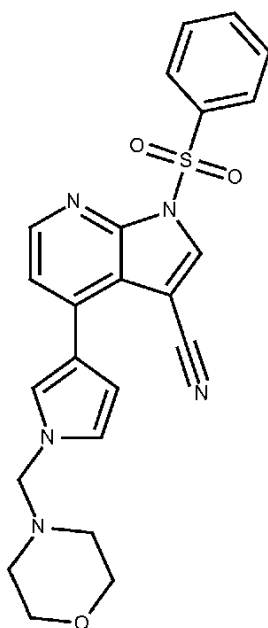
la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (2 x 50 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó con succión para proporcionar 6,33 g (98%) de un sólido beige, identificado como el 1-(bencenosulfonil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 318 (MH^+); t_R = 2,59.

5 1-(Bencenosulfonil)-4-(1H-pirrol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



El 1-(bencenosulfonil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,20 g) se recogió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió ácido 1-(trisisopropilsilil)pirrol-3-ilborónico (0,20 g), seguido de agua (1 ml) y carbonato potásico (0,26 g). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)-ferroceno]paladio(II) (0,020 g) y la reacción se desgasificó más y se calentó a 100°C durante 1 hora en un vial de proceso de microondas sellado. Se añadieron 0,10 g adicionales de ácido 1-(trisisopropilsilil)pirrol-3-ilborónico, seguido de dicloruro de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)-ferroceno]paladio(II) (0,010 g). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó con microondas a 100 °C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción después se enfrió, y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. Después el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (20 g) (hexano a acetato de etilo/hexano (1:1) con elución con gradiente). El material eluido, obtenido en forma de un sólido naranja (0,087 g, 40%) se identificó como el 1-(bencenosulfonil)-4-(1H-pirrol-3-il)-H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 349 (MH^+); t_R = 2,5.

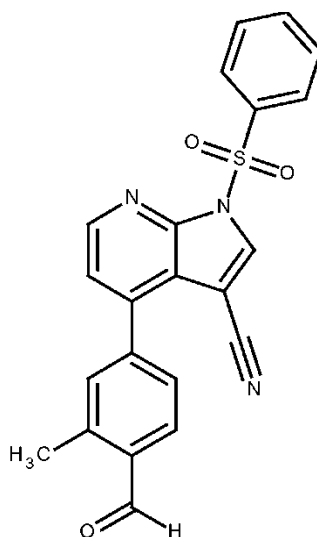
1-(Bencenosulfonil)-4-[1-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



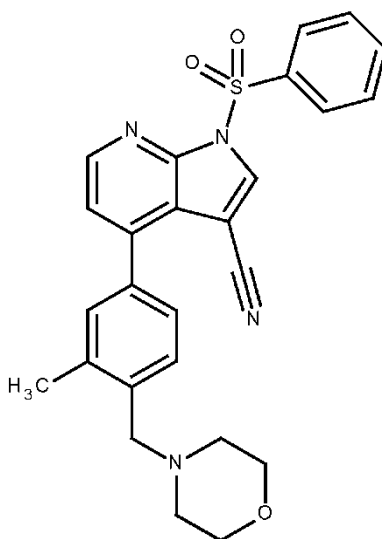
El 1-(bencenosulfonil)-4-(1H-pirrol-3-il)-H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,083 g) se recogió en etanol (10 ml) y se añadió formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,07 ml), seguido de morfolina (0,17 ml). La mezcla de reacción

- se calentó a 110 °C durante 2 horas en un vial de proceso de microondas. La mezcla de reacción después se enfrió, y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. Después el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (10 g) [diclorometano después acetato de etilo/diclorometano (1:2) con elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de una goma transparente (0,029 g, 27%) se identificó como el 1-(bencenosulfonil)-4-[1-(morfolin-4-ilmetil)pirrol-3-il]pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (*m/z*) (Método A) 448 (MH^+); $t_R=2,5$.

1-(Bencenosulfonil)-4-(4-formil-3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



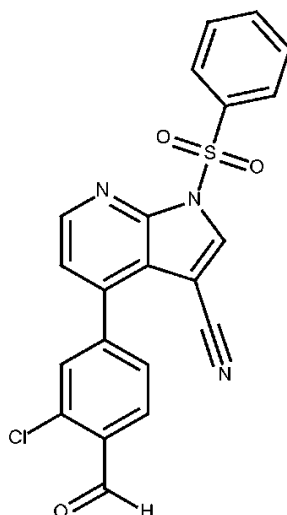
- 10 El 1-(bencenosulfonil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,40 g) se recogió en tetrahidrofurano (12 ml). Después se añadió ácido 4-formil-3-metilfenilborónico (0,291 g), seguido de agua (3 ml) y carbonato potásico (0,52 g). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,04 g). La mezcla de reacción se desgasificó más con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 hora en un vial de proceso de microondas sellado. La mezcla de reacción enfriada después se repartió
- 15 entre acetato de etilo (150 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. Después el residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 50 g y se eluyó con hexano y después acetato de etilo/hexano (1:2) (gradiente de elución). El material eluido, obtenido en forma de un aceite amarillo (0,38 g, 75%), se identificó como el 1-(bencenosulfonil)-4-(4-formil-3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (*m/z*) (Método A) 402 (MH^+); $t_R = 2,68$.
- 20 1-(Bencenosulfonil)-4-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



El 1-(bencenosulfonil)-4-(4-formil-3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,38 g) y morfolina (0,41 ml) se recogieron en dicloroetano (20 ml). Se añadieron dos gotas de acético ácido a la disolución resultante, seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de

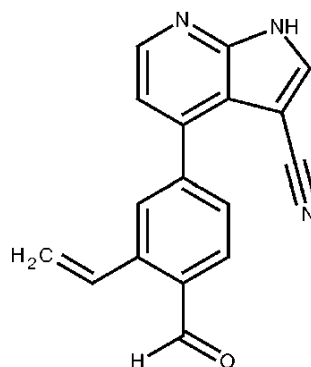
5 nitrógeno durante 24 horas y después se repartió entre diclorometano (150 ml) y salmuera (100 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. Después el residuo se cargó en una columna de sílice de 50 g y se eluyó con un gradiente de diclorometano a acetato de etilo/diclorometano 1:2 para proporcionar una goma transparente (0,40 g, 88%) identificada como el 1-(bencenosulfonil)-4-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 473 (MH^+); $t_R = 2,22$.

1-(Bencenosulfonil)-4-(3-cloro-4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



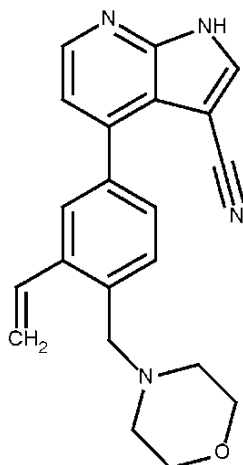
10 El compuesto del título se preparó de forma análoga a partir del acoplamiento de Suzuki con 1-(bencenosulfonil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y ácido 3-cloro-4-formilfenilborónico para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 187 mg, 28%. LC-MS (Método A) (m/z) 422 (MH^+); $t_R = 2,7$.

4-(3-Etenil-4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



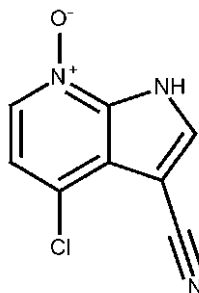
15 El 1-(bencenosulfonil)-4-(3-cloro-4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,19 g) se recogió en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y se añadió complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina (0,21 g), seguido de carbonato potásico (0,12 g), agua (2,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,025 g). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 180°C durante 2 horas en un vial de proceso de microondas sellado. La mezcla de reacción enfriada después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y salmuera (60 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. La mezcla de reacción después se trituró con acetonitrilo, y el precipitado resultante se filtró y se secó con succión para proporcionar 0,062 g (51%) de un sólido amarillo, identificado como el 4-(3-etenil-4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (m/z) (Método A) 274 (MH^+); $t_R = 2,25$.

4-[3-Etenil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



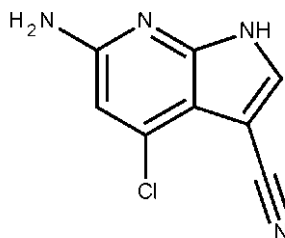
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 por aminación reductora del 4-(3-etenil-4-formilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo con morfolina, para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 32 mg, 41 %. LC-MS (Método A) (m/z) 345 (MH^+); t_R = 1,8

5 Sal del ácido metanosulfónico del 4-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo-7-óxido



El 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (3,00 g) se suspendió en cloroformo (60 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico en porciones a lo largo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (1,64 ml) a lo largo de ~1 minuto. La mezcla de reacción después se diluyó con éter dietílico (60 ml), se enfrió (baño de hielo-agua) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró y el residuo se lavó con éter dietílico (3 × 20 ml). El sólido resultante se secó a vacío (60 °C) durante 2 h para dar 5,23 g (88%) de un sólido beige, identificado como la sal del ácido metanosulfónico del 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo-7-óxido; LC-MS (Método A) (m/z) 194 (MH^+); t_R = 1,37.

15 6-Amino-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

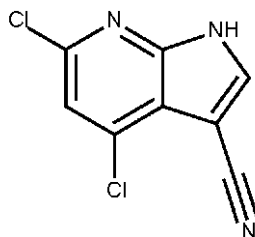


La sal del ácido metanosulfónico del 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo-7-óxido (2,00 g) se suspendió en acetonitrilo (15 ml), y después se añadió sulfato de dimetilo (0,79 g). La suspensión se agitó a 60 °C durante 16 h, después de lo cual se formó una disolución marrón transparente.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a tubos de vidrio Ace 3×15 ml. Después se añadió a cada tubo amoniaco 7 N en metanol (5 ml). Después los tubos sellados se calentaron a 70 °C durante 48 h. La mezcla de reacción después se enfrió en un baño de hielo, se combinó el contenido de cada tubo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo en

isohexano (0-100%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido blanquecino 0,053 g (5%), se identificó como el 6-amino-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 193 (MH⁺); tR=1,79.

4,6-Dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

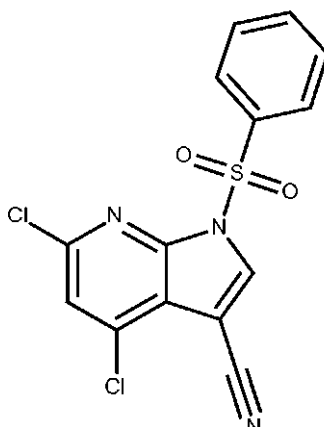


5

La sal del ácido metanosulfónico del 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo-7-óxido (5,37 g) se suspendió en DMF (50 ml). Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (10,87g), y la mezcla de reacción después se calentó a 80 °C durante 10 min, dando una disolución marrón pálida.

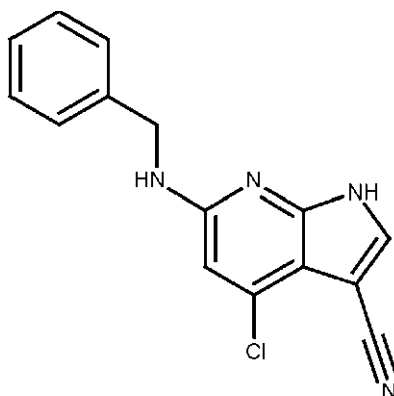
10 La mezcla de reacción después se enfrió y se evaporó a presión reducida. La goma amarilla resultante se trituro con diclorometano. El precipitado se filtró y después se secó para dar un polvo amarillo claro (2,72 g, 46%), identificado como el 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 210 (M-H⁻); tR = 1,77.

1-(Bencenosulfonil)-4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



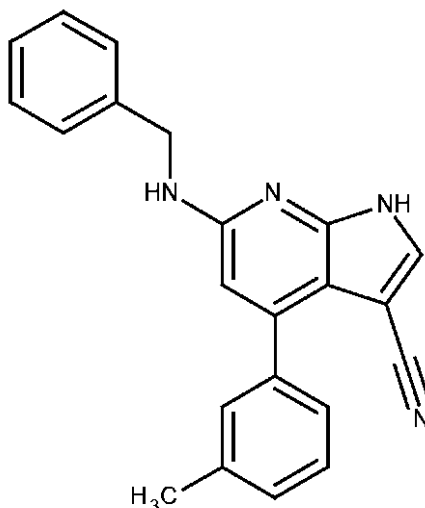
15 El 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo se suspendió en diclorometano anhidro (20 ml). Después se añadió trietilamina (0,290 g), seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,023 g). Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción cloruro de bencenosulfonilo (0,41 g); se formó una disolución transparente. La mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. en atmósfera de N₂ durante 2 h, y después se evaporó a presión reducida. El residuo se trituro con agua; el precipitado resultante se filtró y se secó a 60 °C a vacío hasta un sólido beige (0,56 g, 83%), identificado como el 1-(bencenosulfonil)-4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 352 (M⁺); tR = 2,74.

20 6-(Bencilamino)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 Se añadieron 1-(bencenosulfonyl)-4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,30 g), bencilamina (0,046 g), terc-butóxido sódico (0,40 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,039 g) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 0,054 g) a un vial de microondas seguido de DMF seca (15 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante ~10 min, y después se calentó a 120 °C con microondas durante 1 h en un vial de proceso cerrado. La mezcla de reacción se evaporó y después se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo-isohexano (0-100%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido rojo 0,14 g (59 %), se identificó como el 6-(bencilamino)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 283 (M+H⁺); tR = 2,47.

6-(Bencilamino)-4-(3-metilfenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

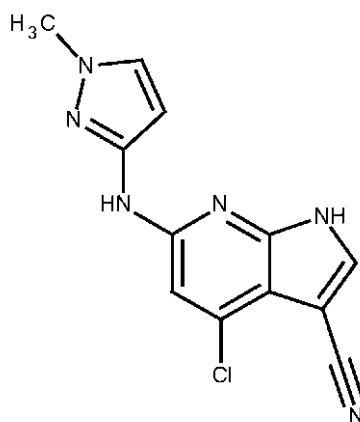


10 Se suspendieron 6-(bencilamino)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,063 g), ácido 3-metilfenilborónico (0,040 g), fluoruro potásico (0,026 g) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (0,006 g) en 1,4-dioxano:agua (6:1, 3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno durante 5 min, y después se calentó a 120°C durante 60 min en un vial de proceso de microondas sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite.

15 Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo- isohexano (0-100%), elución con gradiente].

20 El material eluido, obtenido en forma de un sólido beige (0,033 g, 58%), se identificó como el 6-(bencilamino)-4-(3-metilfenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 339 (MH⁺); tR = 2,65.

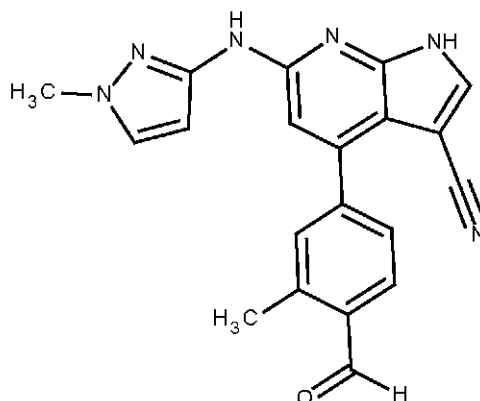
4-Cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



25 Se añadieron 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,118 g), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,027 g), terc-butóxido sódico (0,269 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,026 g) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 0,035 g) a un vial de microondas, seguido de DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante ~10 min, y después se calentó a 80 °C con microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [diclorometano-metanol (2-3%)]. El material eluido, obtenido en forma de

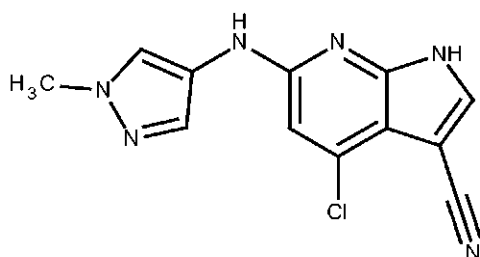
un sólido amarillo (0,055 g, 78%) se identificó como el 4-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 273 (M+H⁺); tR = 2,11.

4-(4-Formil-3-metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



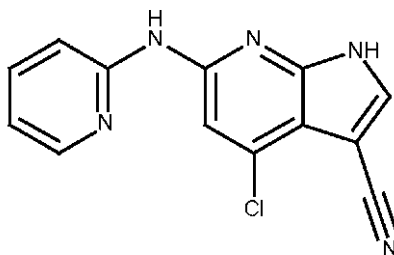
- 5 Se suspendieron 4-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,030 g), ácido 3-metil-4-formilfenilborónico (0,036 g), fluoruro potásico (0,019 g) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,008 g) en 1,4-dioxano:agua (6:1, 3,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente con una corriente de N₂ durante 5 min. La mezcla de reacción después se calentó a 120 °C con microondas durante 60 minutos en un vial de proceso sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo-isohexano (0-100%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido amarillo (0,014 g, 35%), se identificó como el 4-(4-formil-3-metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (m/z) (Método B) 357 (MH⁺); tR = 1,10.

4-Cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



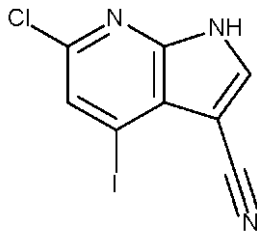
- 20 Se añadieron 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,100 g), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (0,080 g), *tert*-butóxido sódico (0,22584g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,002 g) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 0,030 g) a un vial de microondas, seguido de DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción después se purgó con N₂ durante ~10 min, y después se calentó a 80°C durante 1 h con microondas. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró a través de Celite, y el material eluido se evaporó a presión reducida. El sólido marrón claro resultante se trituró con tolueno y después diclorometano. El sólido amarillo resultante (0,064 g, 50%) se identificó como el 4-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 273 (M+H⁺); tR = 1,62.

4-Cloro-6-[(piridin-2-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 Se añadieron 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,100 g), 2-aminopiridina (0,022 g), terc-butóxido sódico (0,225 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,002 g) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, (0,030 g) a un vial de microondas, seguido de DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante ~10 min, y después se calentó a 80°C con microondas durante 1 h en un vial de proceso sellado. La mezcla de reacción después se filtró a través de Celite, y el eluyente se concentró a presión reducida. El sólido marrón residual se trituró con diclorometano, dando un sólido beige (0,078 g, 62%), identificado como el 4-cloro-6-[(piridin-2-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 270 (M+H⁺); tR = 1,24.

6-Cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



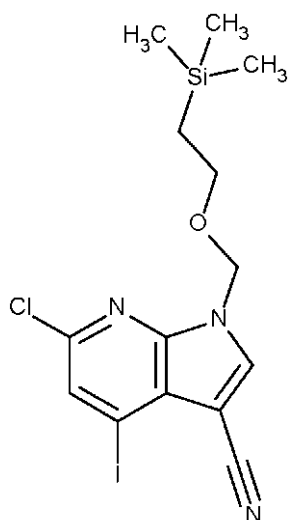
10 A una disolución de 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,0 g, 9,43 mmol) en acetonitrilo (50,0 ml) se añadió yoduro sódico (2,83 g, 18,86 mmol) y cloruro de acetilo (1,47 g, 18,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 24 h. Después se añadió otra porción de yoduro sódico (2,83 g, 18,86 mmol) y cloruro de acetilo (1,47 g, 18,86 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante otras 24 h. Después se añadió otra porción de yoduro sódico (2,83 g, 18,86 mmol) y cloruro de acetilo (1,47 g, 18,86 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 24 h adicionales (total 72 h). Se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por SFC, para dar el 6-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (600 mg, 21,0%) en forma de un sólido blanco; LC-MS (Método C) (*m/z*) 301,79 [M-H]⁺; tR = 2,06 min.

20 Condiciones de purificación por SFC

La SFC preparativa se llevó a cabo en un sistema Waters SFC-200 que consistía en un autoinyector y colector, bomba binaria 2545Q, detector de UV-Visible modelo: 2489 (trabajando a 230 nm).

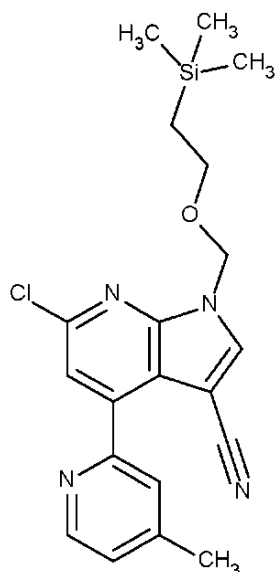
Columna:	Etil-piridina (150x30) mm
Porcentaje de co-disolvente:	15% de metanol
Caudal total:	100 ml/min
ABPR:	150 bar
UV a:	230 nm
Tiempo de apilamiento:	3,5 min
Carga/inj.:	20 mg/inj
Solubilidad:	Metanol:THF (3:1)

6-Cloro-4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 El 6-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,7 g, 2,31 mmol) se recogió en dimetilformamida (20 ml), y la temperatura de la disolución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (50%, 0,14 g, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,46 g, 2,77 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse la reacción (controlada por TLC), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar el 6-cloro-4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (900 mg, 90,0%) en forma de un sólido blanquecino; LC-MS (Método C) (*m/z*) 433,81 [M+H]⁺; tR = 3,19 min.

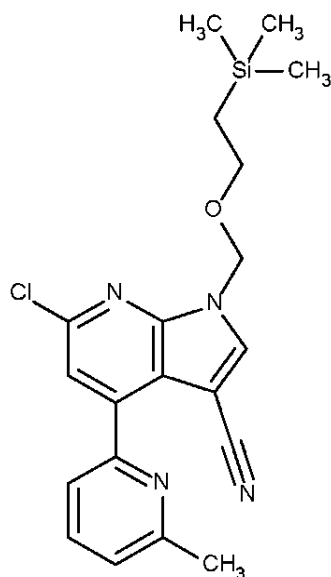
10 6-Cloro-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



15 A una disolución de 6-cloro-4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (500 mg, 1,15 mmol) y 4-metil-2-(tributylestannil)piridina (441 mg, 1,15 mmol) en 1,4 dioxano (30 ml) se añadieron cloruro de litio (97 mg, 2,30 mmol) y yoduro de cobre (10 mg, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,057 mmol). La mezcla de reacción en un tubo sellado se calentó a 90 °C durante 18 h. Al completarse la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (malla nº 100-200) y se eluyó con acetato de etilo en éter de petróleo al 15% para dar 300 mg (rendimiento: 65%) de 6-cloro-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón; LC-MS (Método C) (*m/z*) 399 [M+H]⁺; tR = 2,97.

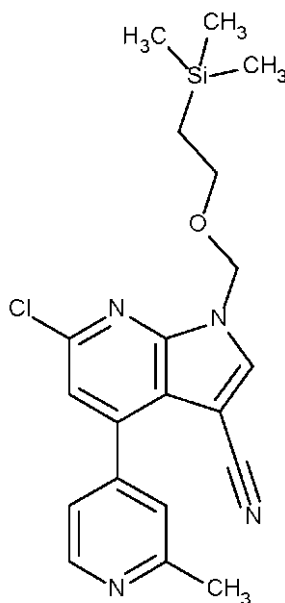
El siguiente compuesto intermedio de la invención se preparó de forma análoga:

6-Cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



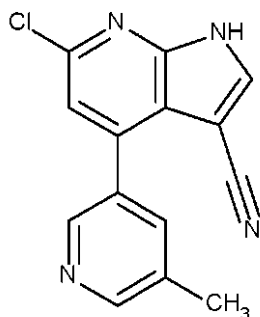
300 mg obtenidos a partir de 6-cloro-4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (500 mg, 1,15 mmol) y 2-metil-6-(tributylestannil)piridina (441 mg, 1,15 mmol) con 65% de rendimiento; LC-MS (Método C) (m/z) 399 [M+H]⁺; tR = 3,00.

6-Cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



Una mezcla de 6-cloro-4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (900 mg, 2,07 mmol) y ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (450 mg, 2,07 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) y agua (4,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (1,01 g, 3,11 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C en un tubo sellado durante 18 h. Al completarse la reacción (controlada por TLC), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (malla n° 100-200), eluida con acetato de etilo en éter de petróleo al 30%, para dar el compuesto 6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (500 mg, 60%) en forma de un sólido blanquecino; LC-MS (Método E) (m/z) 399 [M+H]⁺; tR = 3,81.

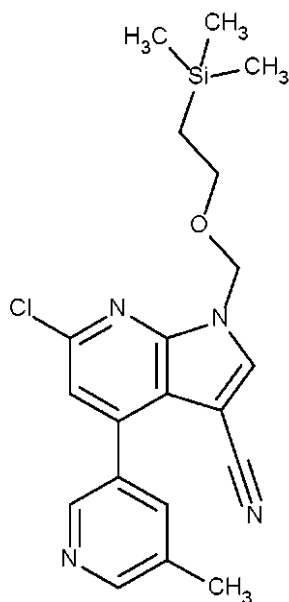
6-Cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 A una disolución de 6-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,5 g, 4,95 mmol) y ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico en 1,4 dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se añadió fluoruro potásico. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Tras completarse la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El eluyente se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 700 mg (rendimiento: 53%) de 6-cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 13,20 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,57 (2H, s), 7,92 (1H, s), 7,44 (1H, s), 2,40 (3H, s).

10

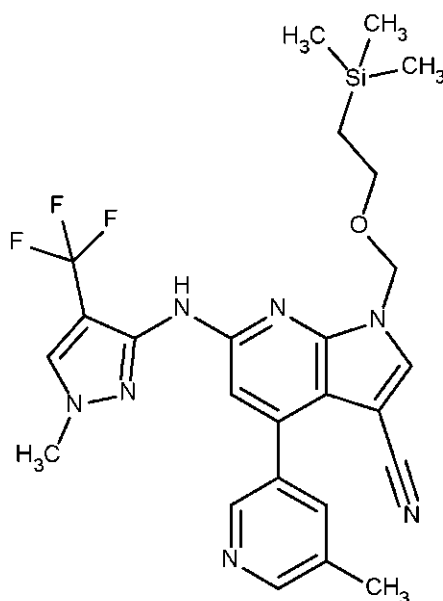
6-Cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



15 A una disolución de 6-cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,7g, 2,61 mmol) en dimetilformamida (15,0 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (al 50%) (0,094 g, 3,91 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (0,520 g, 3,13 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse la reacción (controlada por TLC), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para dar el 6-cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de un sólido blanquecino (600 mg, 60%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8,78 (1H, s), 8,664-8,660 (1H, d, J= 1,6 Hz), 8,58 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,54 (1H, s), 5,68 (2H, s), 3,63-3,59 (2H, t, J= 8,0Hz), 2,40 (3H, s), 0,90-0,86 (2H, m), -0,05 (9H, s).

20

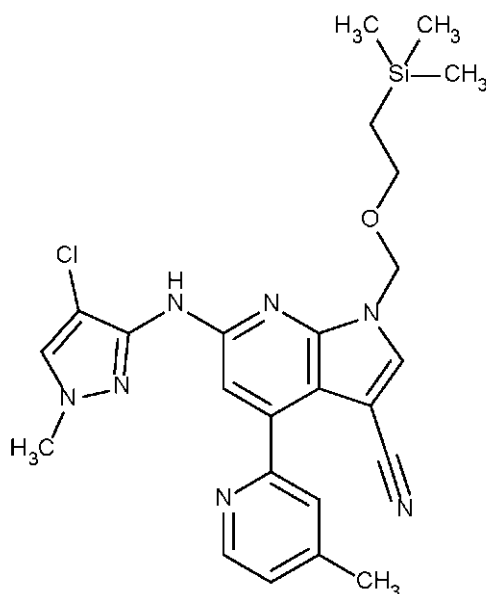
6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



Una mezcla de 1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina (165 mg, 0,879 mmol) y 6-cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (350 mg, 0,879 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (80 mg, 0,08 mmol), seguido de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (50 mg, 0,08 mmol) y terc-butóxido sódico (126 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 100 °C durante 60 min. Al completarse la reacción (controlada por TLC), se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material residual se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (malla n° 100-200), eluida con acetato de etilo en éter de petróleo al 50% para dar 6-[[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (190 mg, 41%) en forma de un sólido amarillo pálido; LC-MS (Método C) (*m/z*) 528 [M+H]⁺; t_R = 2,60.

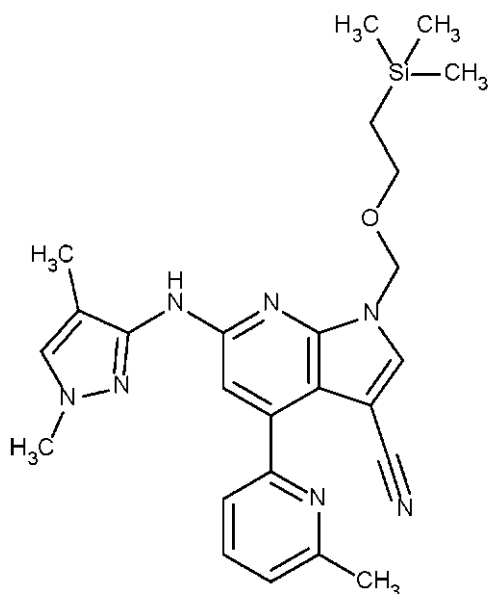
Los siguientes compuestos intermedios de la invención se prepararon de forma análoga:

15 6-[[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



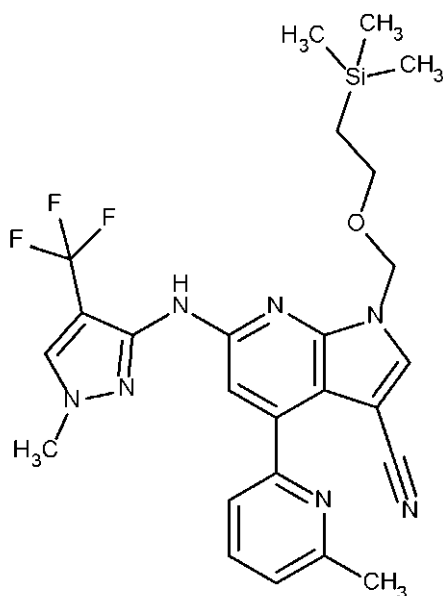
280 mg obtenidos a partir de 6-cloro-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-amina con 45% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino; LC-MS (Método C) (*m/z*) 494 [M+H]⁺; t_R = 2,71.

6-[(1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



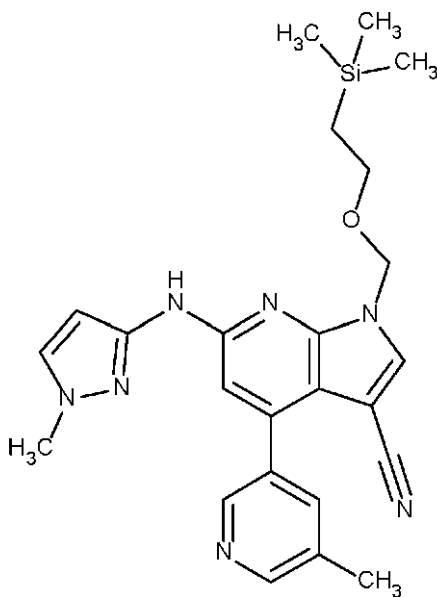
5 Se obtuvieron 200 mg a partir de 6-cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina con 67% de rendimiento; LC-MS (Método C) (m/z) 474 $[M+H]^+$; t_R = 2,55.

6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



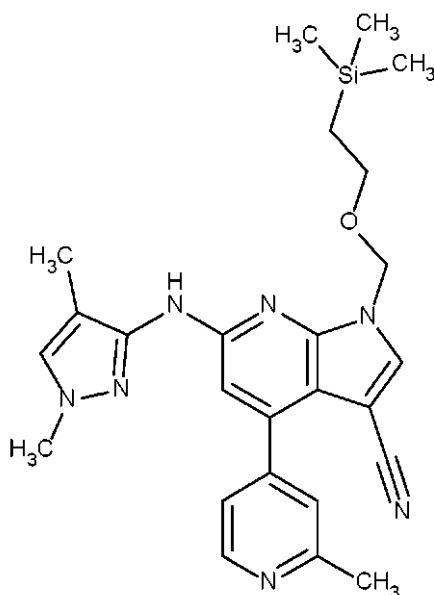
10 Se obtuvieron 190 mg a partir de 6-cloro-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y 1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina con 48% de rendimiento; LC-MS (Método C) (m/z) 528 $[M+H]^+$; t_R = 2,93.

6-[(1-Metil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



170 mg obtenidos a partir de 6-cloro-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y 1-metil-1H-pirazol-3-amina con 43% de rendimiento; LC-MS (Método C) (m/z) 460 $[M+H]^+$; tR = 2,32.

- 5 6-[(1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(2-metilpiridin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

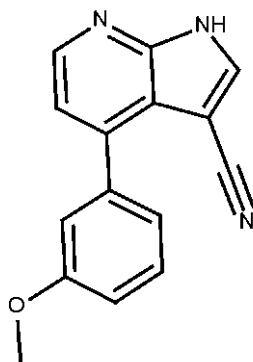


230 mg obtenidos a partir de 6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina con 65% de rendimiento; LC-MS (Método C) (m/z) 474 $[M+H]^+$; tR = 2,18.

- 10 Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplo 1

4-(3-Metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

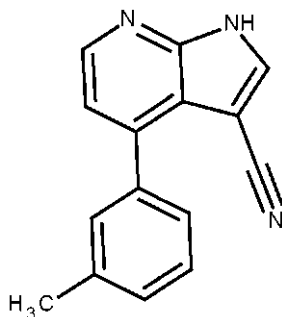


Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,1 g, 0,56 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,094 g, 0,62 mmol), fluoruro potásico (0,098 g, 1,6,9 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (0,003 g, 0,006 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min con una corriente de nitrógeno. Después la mezcla de reacción agitada se calentó con microondas a 150 °C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2× 20 ml), seguido de salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano, y el residuo se secó a vacío para dar un sólido amarillo claro (0,061 g, 44%), identificado como el 4-(3-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método B) (*m/z*) 250 (MH⁺); tR = 1,14. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12, (1 H, s, an.), 8,52 (1 H, s), 8,44-8,43 (1 H, d), 7,46-7,42 (1 H, m), 7,28-7,27 (1 H, d), 7,19-7,16 (2 H, m), 7,07-7,04 (1 H, m), 3,85 (3 H, s).

Los siguientes ejemplos 2-5 se prepararon de forma análoga:

Ejemplo 2

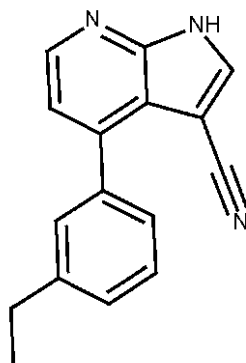
4-(3-Metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



0,10 g preparados a partir de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,20 g, 1,13 mmol) y ácido 3-metilfenilborónico (0,17 g, 1,24 mmol) en forma de un sólido blanquecino con 38% de rendimiento. LC-MS (Método A) (*m/z*) 234 (MH⁺); tR = 2,18. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,05 (1 H, s, an.), 8,50 (1 H, s), 8,43-8,42 (1 H, d), 7,46-7,44 (1 H, m), 7,43-7,40 (2 H, m), 7,34-7,29 (1 H, m), 7,25-7,24 (1 H, d), 2,40 (3 H, s).

Ejemplo 3

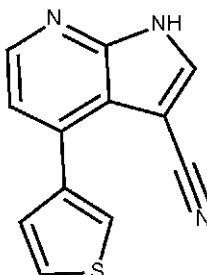
4-(3-Etilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 0,065 g preparados a partir de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,10 g, 0,56 mmol) y ácido 3-etilfenilborónico (0,09 g, 0,62 mmol) en forma de un sólido blanquecino con 47% de rendimiento. LC-MS (Método A) (m/z) 248 (MH⁺); tR = 2,37. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,96 (1 H, s, an.), 8,51 (1 H, s), 8,44-8,42 (1 H, d), 7,48-7,41 (3 H, m), 7,36-7,33 (1 H, m), 7,25-7,24 (1 H, d), 2,73-2,67 (2 H, q), 1,27-1,24 (3 H, t).

Ejemplo 4

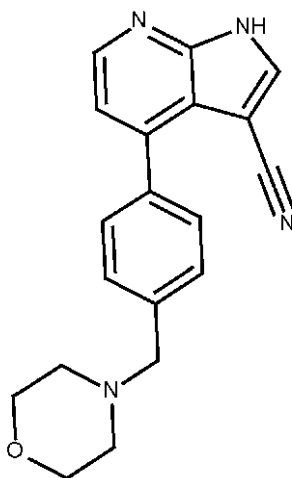
4-(Tiofen-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



10 0,023 g preparados a partir de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,10 g, 0,56 mmol) y ácido tiofeno-3-borónico en forma de un sólido amarillo con 18% de rendimiento. LC-MS (Método A) (m/z) 226 (MH⁺); tR = 2,09. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,94 (1 H, s, ancho), 8,51 (1 H, s, ancho), 8,41-8,40 (1 H, d), 7,93-7,92 (1 H, dd), 7,75-7,73 (1 H, dd), 7,48-7,47 (1 H, dd), 7,30-7,29 (1 H, d).

Ejemplo 5

4-[4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

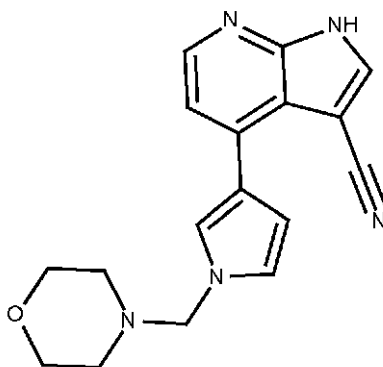


15 0,078 g preparados a partir de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,10 g, 0,56 mmol) e hidrocloreto del éster de pinacol del ácido 4-(4-morfolinometil)fenilborónico (0,21 g, 0,62 mmol) en forma de un sólido blanquecino con 44% de rendimiento. LC-MS (Método A) (m/z) 319 (MH⁺); tR = 1,54. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,96 (1 H, s, ancho), 8,51 (1 H, s), 8,44-8,43 (1 H, d), 7,59-7,57 (2 H, d), 7,47-7,45 (2 H, d), 7,25-7,24 (1 H, d), 3,61-3,58 (4

H, m), 3,56 (2 H, s), 2,42-2,38 (4 H, m).

Ejemplo 6

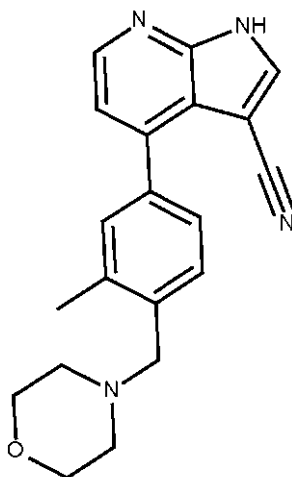
4-[1-(Morfolin-4-ilmetil)pirrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



- 5 El 1-(bencenosulfonil)-4-[1-(morfolin-4-ilmetil)pirrol-3-il]pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,029 g) se recogió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadieron agua (1 ml) y carbonato potásico (0,041 g) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos en un vial de proceso de microondas sellado. Después la mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica separada después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. Después el residuo se cargó en una columna de sílice de 10 g, y se eluyó con gradiente usando diclorometano y metanol/diclorometano (2,5:97,5). El material eluido, obtenido en forma de un sólido blanco (0,005 g, 26%), se identificó como el 4-[1-(morfolin-4-ilmetil)pirrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 308 (MH^+); $t_R = 1,86$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,77 (1 H, s, ancho), 8,44 (1 H, s), 8,29-8,28 (1H, d), 7,40-7,39 (1 H, dd), 7,24-7,22 (1 H, d), 6,95-6,94 (1 H, dd), 6,59-6,58 (1 H, dd), 4,75 (2 H, s), 3,59-3,55 (4 H, m).

15 Ejemplo 7

4-[3-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

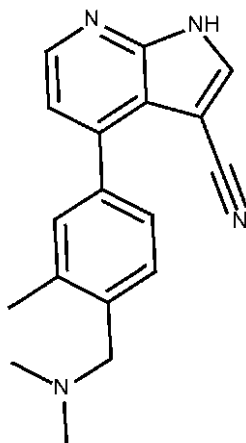


- 20 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 (usando carbonato potásico en metanol) a partir de 1-(bencenosulfonil)-4-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 108 mg, 39%.

LC-MS (m/z) (Método A) 333 (MH^+); $t_R = 1,73$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,95 (1 H, s, ancho), 8,51 (1 H, s), 8,44-8,42 (1 H, d), 7,45 (1 H, s), 7,41-7,39 (2 H, d), 7,26-7,25 (1 H, d), 3,60-3,56 (4 H, m), 3,52 (2 H, s), 2,43-2,39 (7 H, m).

Ejemplo 8

- 25 4-{4-[(Dimetilamino)metil]-3-metilfenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

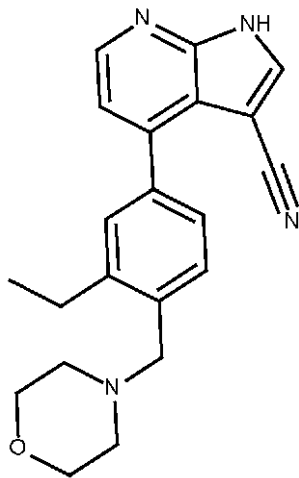


5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al acopamiento de Suzuki con 1-(bencenosulfonyl)-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y ácido 4-formil-3-metilfenilborónico, seguido de aminación reductora con dimetilamina y desprotección con carbonato potásico acuoso (como para el ejemplo 7) para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 36 mg, 53%.

LC-MS (Método A) (m/z) 291 (MH^+); $t_R = 1,7$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,95 (1 H, s, ancho), 8,51 (1 H, s), 8,44-8,42 (1 H, d), 7,44-7,35 (3 H, m), 7,27-7,26 (1 H, d), 3,43 (2 H, s), 2,41 (3 H, s), 2,20 (6 H, s).

Ejemplo 9

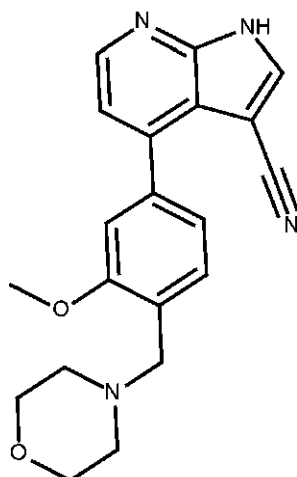
4-[3-Etil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



10 El 4-[3-etil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,032 g) se recogió en metanol (10 ml) y después se añadió paladio sobre carbón al 10% (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y después se agitó con hidrógeno (presión ambiente). Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, que después se lavó con más metanol. El eluyente se concentró a vacío
 15 y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice. La elución con gradiente con diclorometano y después acetato de etilo/diclorometano (1:1) dio un sólido blanco (0,012 g, 38%), identificado como el 4-[3-etil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 347 (MH^+); $t_R = 1,82$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,95 (1 H, s, ancho), 8,51 (1 H, s), 8,44-8,43 (1 H, d), 7,47-7,38 (3 H, m), 7,27-7,25 (1 H, d), 3,60-3,56 (4 H, m), 3,55 (2 H, s), 2,81-2,76 (2 H, q), 2,43-2,38 (4 H, m), 1,28-1,24 (3 H, t).

20 Ejemplo 10

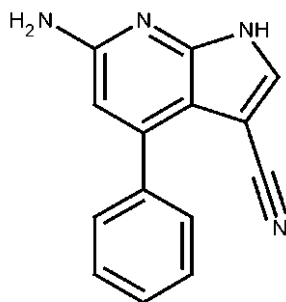
4-[3-Metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7 por acoplamiento de Suzuki con 1-(bencenosulfonil)-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo y 2-metoxi-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (Colombo et al, *Org. Lett.*, 2007, 9, 21, 4319-4322.), seguido de aminación reductora con morfolina y desprotección con disolución acuosa de carbonato potásico. Rendimiento: 0,029 g, 26%. LC-MS (Método A) (m/z) 349 (MH^+); $t_R = 1,73$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,95 (1 H, s, ancho), 8,53 (1 H, s), 8,45-8,44 (1 H, d), 7,49-7,47 (1 H, d), 7,31-7,29 (1 H, d), 7,24 (1 H, s), 7,19-7,17 (1 H, d), 3,91 (3 H, s), 3,64-3,56 (4 H, m), 3,55 (2 H, s), 2,46-2,39 (4 H, m).

Ejemplo 11

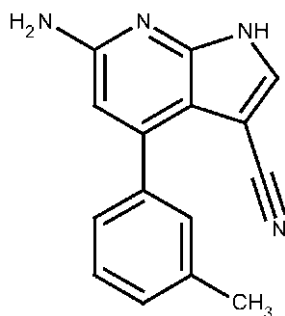
10 6-Amino-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



15 Se suspendieron 6-amino-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,047 g), ácido fenilborónico (0,060 g), fluoruro potásico (0,043 g), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,006 g) en 1,4-dioxano:agua (6:1, 3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción después se calentó a 120 °C durante 60 minutos en un vial de proceso de microondas sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite. Se separó la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo-isohehexano (0-100%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido beige (0,033 g, 58%) se identificó como el
20 6-amino-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (m/z) 235 (MH^+); $t_R = 1,96$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,09 (1 H, s, ancho), 7,93 (1 H, s), 7,55-7,43 (5 H, m), 6,37 (1 H, s), 6,09 (2 H, s, ancho).

Ejemplo 12

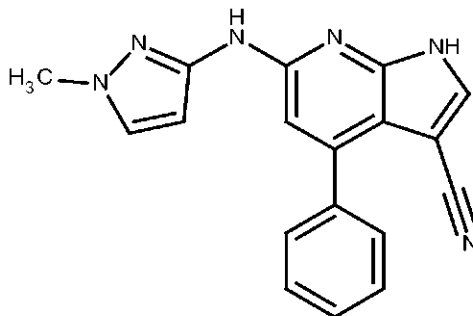
6-Amino-4-(3-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 El 6-(benzilamino)-4-(3-metilfenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,063 g) se disolvió en etanol (5 ml). Se añadió paladio sobre carbón al 10% (~15% del material de partida en peso), y la mezcla de reacción se agitó con hidrógeno (presión ambiente) durante la noche. El análisis por LC-MS mostró que quedaba gran parte del material de partida. Se separó el disolvente a presión reducida, y después se añadió acético ácido (10 ml) seguido de paladio sobre carbón al 10% de nueva aportación (una espátula llena). La mezcla de reacción se agitó con hidrógeno (presión ambiente) durante la noche. Después la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, y después se evaporó hasta una goma marrón (0,039 g, 84%), identificada como el 6-amino-4-(3-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 249 (MH⁺); tR = 2,17. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,10 (1 H, s, ancho), 7,93 (1 H, s), 7,39-7,35 (2 H, m), 7,33-7,30 (1 H, m), 7,28-7,25 (1 H, m), 6,38 (1 H, s), 6,08 (2 H, s, ancho), 2,38 (3 H, s).

Ejemplo 13

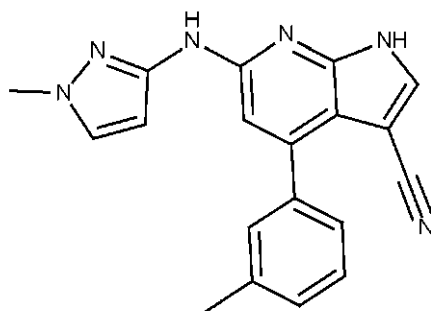
6-[(1-Metilpirazol-3-il)amino]-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



15 Se suspendieron 4-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,055 g), ácido fenilborónico (0,049 g), fluoruro potásico (0,035 g) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (0,005 g) en 1,4-dioxano:agua (6:1, 3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno durante 5 min, y después se calentó a 120°C con microondas durante 60 minutos en un vial de proceso sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo-isohehexano (0-100%)]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido beige 0,025 g (39%), se identificó como el 6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 315 (MH⁺); tR = 2,24. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,31-12,30 (1 H, d, ancho), 9,46 (1 H, s), 8,06-8,05 (1 H, d), 7,57-7,46 (6 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,64 (1 H, d), 3,74 (3 H, s).

Ejemplo 14

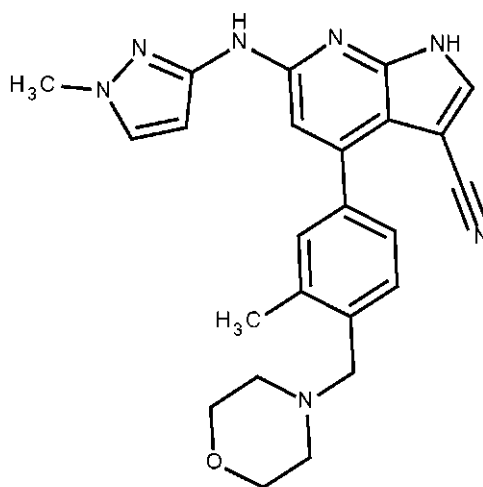
4-(3-Metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 Se suspendieron 4-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,085 g), ácido 3-metilfenilborónico (0,085 g), fluoruro potásico (0,054 g), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,008g) en 1,4-dioxano:agua (6:1, 3,5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción después se calentó con microondas a 120°C durante 60 minutos en un vial de proceso sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite. Se extrajo la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía el columna ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo:isohexano (0-100%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido blanquecino (0,028 g, 27%), se identificó como el 4-(3-metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (*m/z*) (Método B) 329 (MH⁺); tR = 1,16. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,28 (1 H, s, ancho), 9,44 (1 H, s), 8,05-8,04 (1 H, d), 7,55-7,54 (1 H, d), 7,42-7,38 (2 H, m), 7,35-7,32 (1 H, m), 7,30-7,27 (1 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,65-6,64 (1 H, d), 3,74 (3 H, s), 2,39 (3 H, s).

15 Ejemplo 15

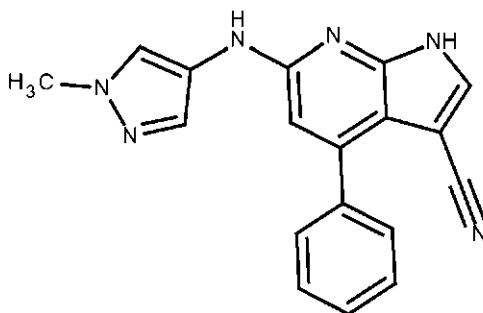
4-[3-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



20 Se disolvieron 4-(4-formil-3-metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,014 g) y morfolina (0,017 g) en dicloroetano (5 ml). Después se añadieron dos gotas de acético ácido, seguido de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente después se separó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía el columna ultrarrápida en gel de sílice [diclorometano-metanol (0-10%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido amarillo (0,003 g, 18%), se identificó como el 4-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (*m/z*) (Método B) 426 (M-H⁺); tR = 0,88. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,24 (1 H, s, ancho), 9,43 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,55-7,54 (1 H, d), 7,38-7,31 (3 H, m), 6,92 (1 H, s), 6,65-6,64 (1 H, d), 3,74 (3 H, s), 3,60-3,57 (4 H, m), 3,50 (2 H, s), 2,43-2,39 (7 H, m).

Ejemplo 16

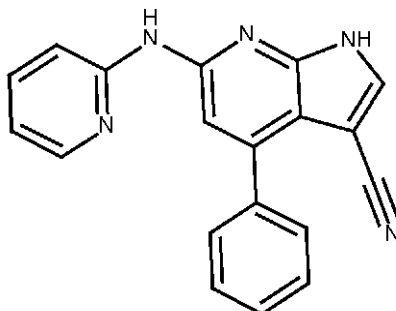
6-[(1-Metilpirazol-4-il)amino]-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 Se suspendieron 4-cloro-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,054 g), ácido fenilborónico (0,027 g), fluoruro potásico (0,035 g) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,00123 g) en 1,4-dioxano-agua (6:1, 3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno durante 5 min, y después se calentó a 120°C con microondas durante 60 minutos en un vial de proceso sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía el columna ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo-
10 isohexano (0-100%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido beige (0,045 g, 72%), se identificó como el 6-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 315 (M+H+); *t*R = 1,76. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,29-12,28 (1 H, d, ancho), 9,02 (1 H, s), 8,02-8,01 (2 H, m), 7,58-7,45 (6 H, m), 6,55 (1 H, s), 3,83 (3 H, s).

Ejemplo 17

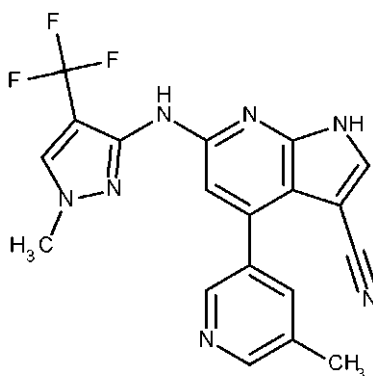
15 4-Fenil-6-(piridin-2-ilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



20 Se suspendieron el 4-cloro-6-[(piridin-2-il)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (0,125g), ácido fenilborónico (0,113 g), fluoruro potásico (0,081 g) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,012 g) en 1,4-dioxano-agua (6:1, 3,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción después se calentó a 120°C con microondas durante 60 minutos en un vial de proceso sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), y se filtró a través de Celite. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía el columna ultrarrápida en gel de sílice [acetato de etilo-
25 isohexano (0-50%), elución con gradiente]. El material eluido, obtenido en forma de un sólido blanquecino (0,018g, 13%), se identificó como el 4-fenil-6-(piridin-2-ilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo. LC-MS (Método A) (*m/z*) 312 (M+H+); *t*R= 1,39. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,55 (1 H, s, ancho), 9,85 (1 H, s), 8,25-8,23 (1 H, m), 8,19 (1 H, s), 8,15-8,13 (1 H, m), 7,73-7,69 (1 H, m), 7,61-7,48 (5 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,92-6,88 (1 H, m).

Ejemplo 18

30 6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

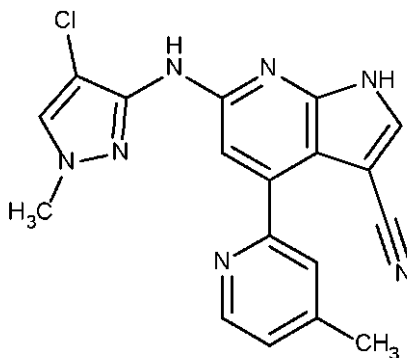


A una disolución de 6-[[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (190 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió trietilamina (3,0 ml) y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,8 ml, 1,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se calentó a 75 °C y se agitó durante 18 h. Al completarse la reacción (controlada por TLC), se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (malla nº 100-200), eluida con metanol en diclorometano al 2%, para dar el 6-[[1-etil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 37%) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (Método D) (*m/z*) 398 [M+H]⁺; tR= 1,63 min. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,41 (1H, ancho, s), 8,68 (1H, s), 8,55-8,52 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,82 (1H, s), 6,79 (1H, s), 3,83 (3H, s), 2,39 (3H, s).

Los siguientes ejemplos 19-23 se prepararon de forma análoga:

Ejemplo 19

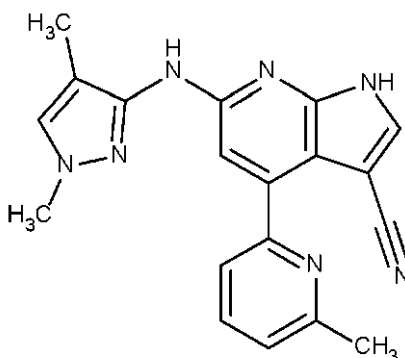
15 6-[[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



46 mg preparados a partir de 6-[[4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(4-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo, en forma de un sólido amarillo con 37% de rendimiento; LC-MS (Método D) (*m/z*) 364 [M+H]⁺; tR = 1,84. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,35 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,58-8,56 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,05-8,04 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,31-7,30 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 6,98 (1H, s), 3,78 (3H, s), 2,41 (3H, s).

Ejemplo 20

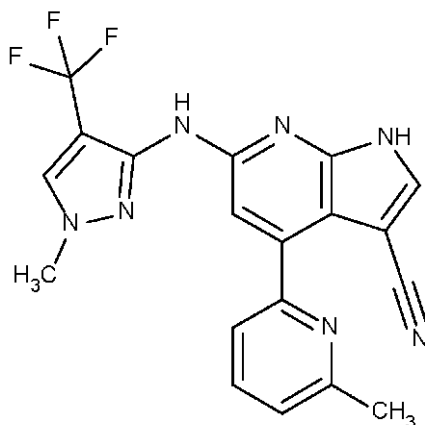
6-[[1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5 46 mg a partir de 6-[(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo con 32% de rendimiento; LC-MS (Método D) (m/z) 344 $[M+H]^+$; $tR = 1,78$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,21 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,85-7,81 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,51-7,49 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,33-7,31 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,02 (1H, s), 3,71 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,88 (3H, s).

Ejemplo 21

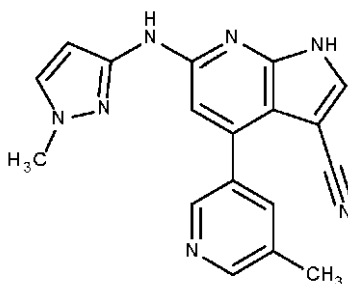
6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



10 47 mg a partir de 6-[[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo con 33% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino; LC-MS (Método C) (m/z) 398 $[M+H]^+$; $tR = 1,79$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,35 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,05-8,04 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,87-7,82 (1H, m), 7,54-7,51 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,35-7,327 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,00 (1H, s), 3,84 (3H, s), 2,58 (3H, s).

15 Ejemplo 22

6-[(1-Metil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

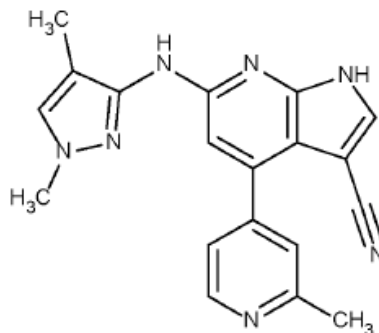


20 22 mg a partir de 6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo con 18% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino; LC-MS (Método D) (m/z) 330 $[M+H]^+$; $tR = 1,51$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,34 (1H, s), 9,47 (1H, s), 8,55-8,52 (2H, m), 8,08-8,07 (1H, d, J

= 2,8Hz), 7,82 (1H, s), 7,555-7,550 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 6,96 (1H, s), 6,64-6,63 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 3,74 (3H, s), 2,39 (3H, s).

Ejemplo 23

6-[(1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo



5

35 mg a partir de 6-[(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(2-metilpiridin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo con 21% de rendimiento; LC-MS (Método D) (m/z) 344 $[M+H]^+$; $t_R = 1,45$. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,34 (1H, s), 8,56 (2H, m), 8,05 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,33-7,32 (1H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 6,82 (1H, s), 3,70 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,88 (3H, s).

10 Ensayo de actividad de la quinasa LRRK2 de tipo natural y G2019S

La actividad de la quinasa LRRK2 se mide usando el ensayo de actividad de quinasa LanthaScreen disponible en Invitrogen (Life Technologies Corporation). El ensayo es un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) que mide la fosforilación de un sustrato peptídico marcado con fluoresceína (fluoresceína-LRRKtide, fluoresceína-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ) (SEQ ID NO 1) como resultado de la actividad de quinasa de LRRK2. El péptido fosforilado se reconoce mediante un anticuerpo anti-LRRKtide fosfoespecífico marcado con terbio y, posteriormente, el LRRKtide fosforilado se puede cuantificar por la extensión de TR-FRET entre el donador de terbio y el aceptor de fluoresceína.

La quinasa LRRK2 se obtiene de Invitrogen (Life Technologies Corporation) y comprende los restos 970 a 2527 de la quinasa LRRK2 de tipo natural humana, de longitud completa, o una secuencia similar con la mutación G2019S. Como se ha descrito antes, esta mutación aumenta la actividad de quinasa con respecto a la del tipo natural. Las reacciones de quinasa se llevan a cabo en un volumen de 20 μl en placas de 384 pocillos. El tampón de reacción de quinasa consiste en Tris 50 mM a pH 8,5, BRIJ-35 al 0,01%, MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 2 mM.

En el ensayo, se incubaba la quinasa LRRK2 tipo natural 1 nM o LRRK2 G2019S 250 pM con el compuesto de ensayo (típicamente de 0 a 30 μM) durante 30 minutos antes de iniciar la reacción de la quinasa por adición de ATP 1,3 mM y fluoresceína-LRRKtide 0,4 μM . La mezcla de reacción (20 μl de volumen total) se incubaba durante 2 horas a 30 $^\circ\text{C}$ antes de terminar la reacción por adición de EDTA 10 mM y anticuerpo anti-fosfo-LRRKtide marcado con terbio 1 nM (volumen final 20 μl). La mezcla se incubaba más durante 30 minutos a t.a. Se mide la TR-FRET por excitación del donador de terbio con luz a 340 nm y posteriormente (tiempo de retardo 100 μs) se mide la emisión de terbio y fluoresceína a 495 nm y 520 nm, respectivamente, a lo largo de una ventana de tiempo de 1000 μs . La medición se repite 10 veces para la emisión de fluoresceína y 10 veces para la de terbio con una ventana de tiempo de 2000 μs entre repeticiones. Las mediciones de TR-FRET se llevan a cabo en una placa Biomek Synergy. La señal de TR-FRET se calcula como la relación de emisión a 520 nm frente a 495 nm.

La lectura de la relación de TR-FRET para los compuestos de ensayo se normaliza a 0% de inhibición que corresponde a una relación de TR-FRET medida en pocillos de control sin inhibición de la actividad de quinasa y 100% de inhibición que corresponde a una relación de TR-FRET medida en pocillos de control sin quinasa. La potencia del compuesto de ensayo (CI_{50}) se calculó por regresión no lineal usando la dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable) usando Xlfit 4 (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido, modelo 205). $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$, donde y es la medición de la relación de TR-TRET normalizada para una concentración dada del compuesto de ensayo, x es la concentración del compuesto de ensayo, A es la eficacia calculada (% de inhibición) con dilución infinita de compuesto, B es la eficacia máxima (% de inhibición). C es el valor de CI_{50} y D es el coeficiente de la pendiente de Hill. Los cálculos de CI_{50} se obtuvieron de experimento independiente y se calculó la media logarítmica.

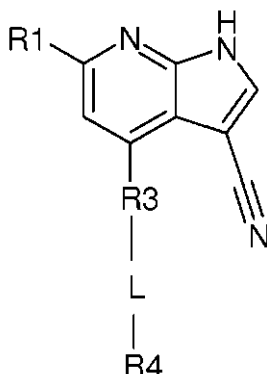
La siguiente tabla muestra los valores de CI_{50} obtenidos como se ha descrito antes para los compuestos ilustrados.

ES 2 642 204 T3

Ejemplo nº:	LRRK2 G2019S CI_{50} (nM)	LRRK2 tipo natural CI_{50} (nM)
1	201	247
2	195	170
3	252	266
4	851	1279
5	1308	5442
6	650	3868
7	78	620
8	288	549
9	26	149
10	154	919
11	240	216
12	17	15
13	58	48
14	2	1
15	1	4
16	164	97
17	527	340
18	509	358
19	215	145
20	50	36
21	575	393
22	37	27
23	108	215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula A



[A]

5 para usar en el tratamiento de una enfermedad del SNC seleccionada de demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson

en donde

R1 representa H o un grupo NHR2,

10 R2 representa H o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 N, cuyo anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno independientemente seleccionado del grupo que comprende CF₃, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcoxiamina C₁-C₃,

R3 representa un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de S o N, cuyo anillo aromático o anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con H, OH, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃ o un trifluorometilo,

L está ausente o representa (CH₂)_n, n = 1 o 2,

15 R4 representa H, NH₂ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O, cuyo anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₂-C₃, 1 o 2 alquilaminas C₁-C₃ o 1 o 2 alcoxiaminas C₂-C₃,

o sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que el compuesto no se selecciona de

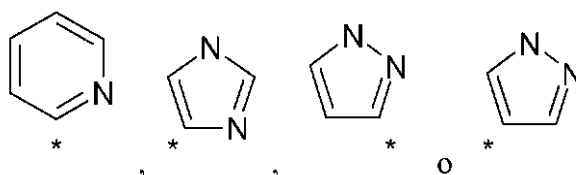
20 4-Fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,

4-(3-Hidroxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo o

4-(2,4-Dimetilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo.

25 2. Compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde R2 representa H o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con 1 o 2 N, cuyo anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alcoxis C₁-C₃, 1 o 2 alquilaminas C₁-C₃ o 1 o 2 alcoxiaminas C₁-C₃.

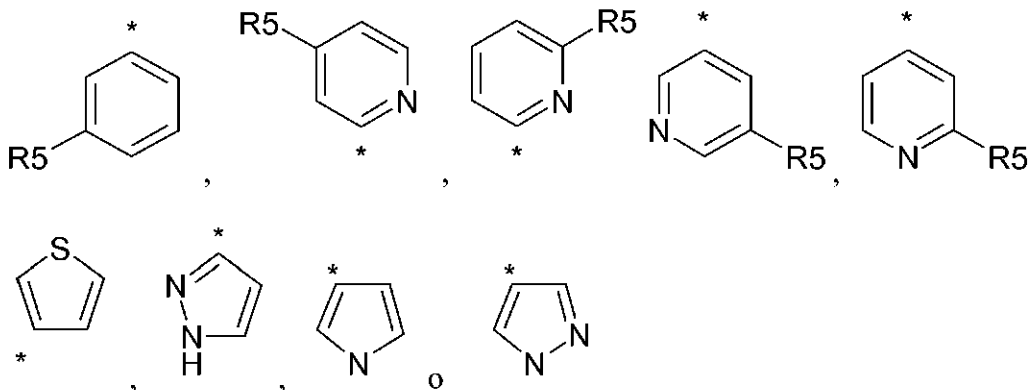
3. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde R2 representa un anillo heteroaromático seleccionado del grupo que comprende



opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos, cada uno independientemente seleccionado del grupo que comprende

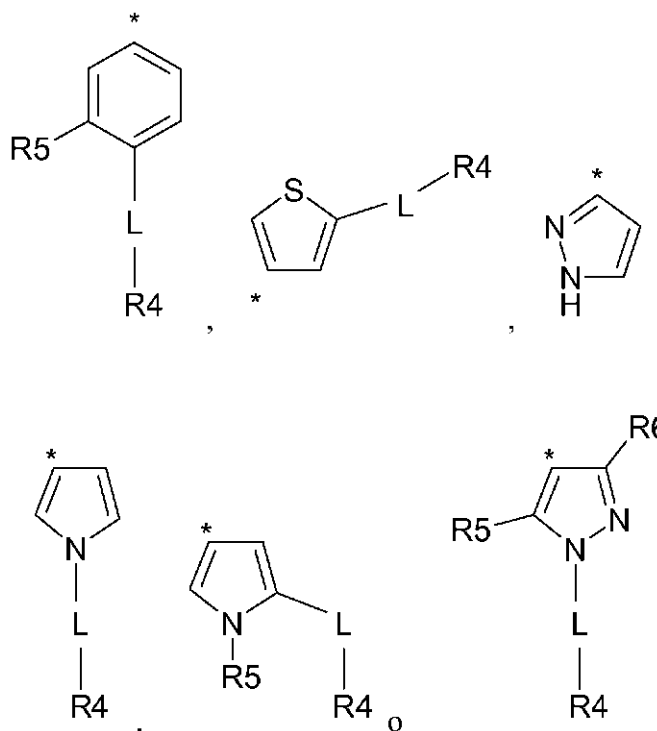
CF₃, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃ o alcoxiamina C₁-C₃, y * indica el punto de unión.

4. Compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde R3 representa un anillo aromático seleccionado del grupo que comprende



5 R5 representa H, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, * indica el punto de unión.

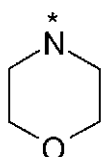
5. Compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde R3-L-R4 se seleccionan del grupo que comprende



R5 y R6 representa cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

L y R4 se define cada uno independientemente en la reivindicación 1, * indica el punto de unión.

10 6. Compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde R4 representa



* indica el punto de unión.

7. Compuesto para usar según la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto del grupo que comprende
- 4-(3-Metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(3-Metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 5 4-(3-Etilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(Tiofen-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[1-(Morfolin-4-ilmetil)pirrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 10 4-{4-[(Dimetilamino)metil]-3-metil}fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Etil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Metoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 6-Amino-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 6-Amino-4-(3-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 15 6-[(1-Metilpirazol-3-il)amino]-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-(3-Metilfenil)-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-[3-Metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-6-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 6-[(1-Metilpirazol-4-il)amino]-4-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
 4-Fenil-6-(piridin-2-ilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 20 6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[(1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]amino]-4-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 6-[(1-Metil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo, o
- 25 6-[(1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por el exceso de expresión de LRRK2 o una forma mutada de LRRK2 tal como G2019S, I2020T, M1646T, G2385R, A419V, N551K, R1398H, K1423K, R1441G, R1441H, R1441C, R1628P, S1647T, Y1699C, I2020T o Y2189C.
- 30 9. Compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la enfermedad de Parkinson es enfermedad de Parkinson idiopática, enfermedad de Parkinson esporádica o enfermedad de Parkinson en un paciente que lleva la mutación G2019S en LRRK2.