

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 448**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/GB2014/050764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14711577 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2969000**

54 Título: **Nuevos compuestos**

30 Prioridad:

13.03.2013 GB 201304527

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

12.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PATIENT, LEE;
EVANS, DAVID;
SIMPSON, IAIN y
POWELL, ALLISON**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 448 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

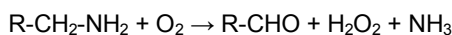
Nuevos compuestos

Campo de la invención

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

Técnica precedente

10 La actividad de amina oxidasa sensible a semicarbácida (SSAO) es una actividad enzimática expresada por la proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1) o amina oxidasa que contiene cobre 3 (AOC3) y pertenece a la familia de enzimas de amina oxidadas que contienen cobre (EC.1.4.3.6). Por lo tanto, los inhibidores de la enzima SSAO también pueden modular las funciones biológicas de la proteína VAP-1. Los miembros de esta familia de enzimas son sensibles a la inhibición por semicarbácida y utilizan ion cúprico y el cofactor topaquinona (TPQ) derivada de proteína en la desaminación oxidativa de aminas primarias en aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco según la siguiente reacción:



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

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

30 El papel fisiológico preciso de esta abundante enzima todavía se tiene que determinar completamente, pero parece que la SSAO y sus productos de reacción pueden tener varias funciones en la señalización y la regulación celulares. Por ejemplo, hallazgos recientes sugieren que la SSAO representa un papel tanto en la captación de glucosa mediada por GLUT4 [Enrique-Tarancon et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 8025-8032; Morin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 297, 563-572] como en la diferenciación de adipocitos [Fontana et al., Biochem. J. 2001, 356, 769-777; Mercier et al., Biochem. J. 2001, 358, 335-342]. Además, se ha mostrado que la SSAO está implicada en procesos inflamatorios en los que actúa como una proteína de adhesión para leucocitos [Salmi & Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251] y podría representar un papel en el desarrollo y el mantenimiento de la matriz de tejido conectivo [Langford et al., Cardiovasc. Toxicol. 2002, 2(2), 141-150; Göktürk et al., Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928]. Por otra parte, se ha descubierto recientemente una relación entre la SSAO y la angiogénesis [Noda et al., FASEB J. 2008, 22(8), 2928-2935] y basándose en esta relación se espera que los inhibidores de SSAO tengan un efecto antiangiogénico.

35 El documento WO2007146188 enseña que el bloqueo de la actividad de SSAO inhibe la incorporación de leucocitos, reduce la respuesta inflamatoria y se espera que sea beneficioso en la prevención y el tratamiento de ataques, por ejemplo, en la epilepsia.

40 O'Rourke et al (J Neural Transm. 2007; 114(6):845-9) examinaron el potencial de inhibidores de SSAO en enfermedades neurológicas, habiendo demostrado previamente la eficacia de la inhibición de SSAO en un modelo de apoplejía en ratas. Un inhibidor de SSAO se prueba sobre encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) recidivante-remitente, un modelo en ratones que comparte muchas características con la esclerosis múltiples

humana. Los datos demuestran el beneficio potencial de la terapia anti-SSAO con moléculas pequeñas en este modelo y por lo tanto en el tratamiento de la esclerosis múltiple humana.

Varios estudios en seres humanos han demostrado que la actividad de SSAO en plasma sanguíneo es elevada en afecciones tales como insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer e inflamación [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Boomsma et al., *Cardiovasc. Res.* 1997, 33, 387-391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557; Boomsma et al., *Diabetologia* 1999, 42, 233-237; Meszaros et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1999, 24, 299-302; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernández et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 384(1-2), 183-187]. Los mecanismos que subyacen a estas alteraciones de la actividad enzimática no están claros. Se ha sugerido que aldehídos reactivos y peróxido de hidrógeno producidos por amina oxidasas endógenas contribuyen a la progresión de enfermedades cardiovasculares, complicaciones diabéticas y enfermedad de Alzheimer [Callingham et al., *Prog. Brain Res.* 1995, 106, 305-321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Jiang et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008, 34(2), 194-204]. Por otra parte, la actividad enzimática de SSAO está implicada en el proceso de extravasación de leucocitos en zonas de inflamación en las que se ha mostrado que la SSAO se expresa fuertemente sobre el endotelio vascular [Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]. Según esto, se ha sugerido que la inhibición de SSAO tiene un valor terapéutico en la prevención de complicaciones diabéticas y en enfermedades inflamatorias [Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562].

Los animales con inactivación de SSAO son fenotípicamente abiertamente normales pero exhiben una notable disminución en las repuestas inflamatorias provocadas en respuesta a diversos estímulos inflamatorios [Stolen et al., *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]. Además, se ha mostrado que el antagonismo de su función en animales de referencia en múltiples modelos de enfermedad humana (p. ej., inflamación de la pata inducida por carragenina, colitis inducida por oxazolona, inflamación pulmonar inducida por lipopolisacárido, artritis inducida por colágeno, uveítis inducida por endotoxinas) mediante el uso de anticuerpos y/o moléculas pequeñas es protector al disminuir la infiltración leucocitaria, reducir la gravedad del fenotipo de la enfermedad y reducir los niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias [Kirtan et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, en "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251; Noda et al., *FASEB J.* 2008 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935]. Esta protección antiinflamatoria parece producirse a través de una amplia gama de modelos inflamatorios con mecanismos causales independientes, en lugar de restringirse a una enfermedad o modelo de enfermedad particular. Esto sugeriría que la SSAO puede ser un punto fundamental clave para la regulación de la respuesta inflamatoria, y por lo tanto es probable que los inhibidores de SSAO sean fármacos antiinflamatorios eficaces en una amplia gama de enfermedades humanas. VAP-1 también se ha relacionado con la progresión y el mantenimiento de enfermedades fibróticas incluyendo las del hígado y el pulmón. Weston y Adams (*J Neural Transm.* 2011, 118(7), 1055-64) han resumido los datos experimentales que implican a la VAP-1 en la fibrosis hepática, y Weston et al. (*EASL Poster* 2010) presentaron que el bloqueo de VAP-1 aceleraba la resolución de la fibrosis inducida por tetracloruro de carbono. Además, la VAP-1 se ha relacionado con la inflamación en el pulmón (p. ej. Singh et al., 2003, *Virchows Arch* 442:491-495) sugiriendo que los bloqueadores de VAP-1 reducirían la inflamación pulmonar y así serían beneficiosos para el tratamiento de la fibrosis quística al tratar aspectos de la enfermedad tanto profibróticos como proinflamatorios de la enfermedad.

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

Moléculas pequeñas de diferentes clases estructurales se han divulgado previamente como inhibidores de SSAO, por ejemplo en el documento WO 02/38153 (derivados de tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina), en el documento WO 03/006003 (derivados de 2-indanilhidracina), en el documento WO 2005/014530 ((aminooxi)compuestos de alilhidracina e hidroxilamina) y el documento WO 2007/120528 (alilaminocompuestos). Inhibidores de SSAO adicionales se divulgan en los documentos PCT/EP2009/062011 y PCT/EP2009/062018. Inhibidores de SSAO adicionales se divulgan en el documento PCT/GB2012/052265.

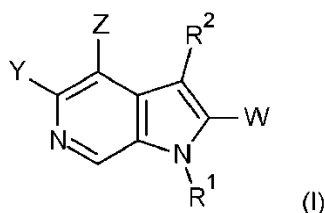
La invención descrita aquí se refiere a una nueva clase de inhibidores de SSAO con características biológicas, farmacológicas y farmacocinéticas que los hacen adecuados como agentes profilácticos o terapéuticos en una amplia gama de enfermedades inflamatorias y trastornos inmunitarios humanos. Esta capacidad terapéutica está diseñada para bloquear la acción de la enzima SSAO, reduciendo los niveles de productos enzimáticos

proinflamatorios (aldehídos, peróxido de hidrógeno y amoníaco) mientras que también se disminuye la capacidad adhesiva de células inmunitarias y de forma correspondiente su activación y extravasación final. Enfermedades en las que se espera que esta actividad sea terapéuticamente beneficiosa incluyen todas las enfermedades en las que las células inmunitarias representan un papel prominente en el inicio, el mantenimiento o la resolución de la patología, tales como esclerosis múltiple, artritis y vasculitis.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la fórmula (I) posterior son inhibidores de SSAO. Por lo tanto, son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la actividad de SSAO, tales como inflamación, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunitarias o autoinmunitarias e inhibición del crecimiento de tumores.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo:



en donde

Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-4}), $-NH$ -halo-alquilo(C_{1-4}) o alcoxi C_{1-4} ;

Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi(C_{1-4}), $CONH_2$, SO_2NH_2 , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-4}), $-NH$ -halo-alquilo(C_{1-4});

R^1 es un anillo fenílico, o un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, y $-NR^6S(O)_2R^5$;

W es un anillo fenílico o un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ y $-NR^6S(O)_2R^5$;

R^2 es $-B-Q-[R^3]_n$ o $-B-R^3$;

En donde $n = 1, 2, 3$ o 4

B es un enlace, $-O-$, $-NR^5-$, $-C(O)-$ o alquileo C_{1-3} ;

Q es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros o cicloalquílico C_{3-7} saturado o parcialmente insaturado;

cuando R^2 es $-B-Q-[R^3]_n$, R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$, $-S(O)_2R^5$, alquil(C_{1-4})- $NR^6C(O)OR^5$, alquil(C_{1-4})- $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, amino-alcoxi(C_{1-4})-alquil(C_{1-4}), (amino-alquil(C_{1-4}))-amino-alquil(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})- $C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, alquil(C_{1-4})- $C(O)OR^5$, alquil(C_{1-4})- $C(O)NR^{4A}R^{4B}$, alquil(C_{1-4})- $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, heterociclil de 3-7 miembros, cicloalquilo C_{3-7} , heterociclil de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4}), (heterociclil de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4})-amino-alquil(C_{1-4}), fenil-alquilo(C_{1-4}) y heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C_{1-4}) y en donde cualquier residuo fenílico o heteroarílico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$;

cuando R^2 es $-B-R^3$, R^3 se selecciona de $-NH_2$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$, heterociclil de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4}), fenil-alquilo(C_{1-4}) y heteroaril-alquilo(C_{1-4}), y en donde cualquier residuo fenílico o heteroarílico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}),

alquil(C₁₋₄)-amino-alquilo(C₁₋₄), di(alquil(C₁₋₄))-amino-alquilo(C₁₋₄), -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -NR⁶S(O)₂R⁵, con la condición de que cuando R² sea -B-R³ y B sea un enlace y R³ sea -C(O)R⁵, entonces R⁵ no sea hidrógeno;

5 R^{4A}, R^{4B} y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo(C₁₋₄), haloalquilo(C₁₋₄), cianoalquilo(C₁₋₄), aminoalquilo(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)-aminoalquilo(C₁₋₄), di(alquil(C₁₋₄))-aminoalquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), heterociclil(de 3-7 miembros)-, heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄)-, alquil(C₁₋₄)-NR⁶C(O)OR⁵, alquil(C₁₋₄)-NR⁶C(O)R⁵, (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-aminoalquil(C₁₋₄)-, cicloalquilo C₃₋₇ o heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C₁₋₄) en donde la parte alquílica del grupo heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C₁₋₄) está opcionalmente sustituida en uno o más átomos de carbono con un grupo seleccionado de halógeno, alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo C₃₋₇, o uno de los átomos de carbono de la misma parte alquílica está sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄ que junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de espirocicloalquilo(C₃₋₆), o

15 R^{4A} y R^{4B} junto con el nitrógeno al que están ligados forman grupo amino cíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-, haloalcoxi(C₁₋₄), -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHalquilo(C₁₋₄), -NH-haloalquilo(C₁₋₄), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ o -SO₂R⁵ o cicloalquilo C₃₋₇;

20 a menos que se especifique otra cosa, el heterociclilo de 3-7 miembros, o la parte heterociclílica del grupo heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄)-, (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-aminoalquil(C₁₋₄)- o (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-C(O)- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquil(C₁₋₄)-, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -NR^{4A}R^{4B}, -alquil(C₁₋₄)-C(O)NR^{4A}R^{4B} o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄); y

25 R^{4A1} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo(C₁₋₄), haloalquilo(C₁₋₄), cianoalquilo(C₁₋₄), aminoalquilo(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)-aminoalquilo(C₁₋₄), di(alquil(C₁₋₄))-aminoalquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄); o R^{4A1} y R^{4B} junto con el nitrógeno al que están ligados forman un grupo amino cíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-, haloalcoxi(C₁₋₄), -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHC₁₋₄-alquilo, -NH-haloalquilo(C₁₋₄), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ o -SO₂R⁵ o cicloalquilo C₃₋₇.

30 Además de la sorprendente actividad de los compuestos de fórmula (I) en el receptor de SSAO, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos reivindicados tienen una actividad sorprendentemente baja en el canal iónico de hERG. El experto en la técnica, por ejemplo un químico médico, entiende que la baja actividad de hERG es una propiedad importante para un compuesto farmacéutico. Sin querer limitarse por una teoría, se cree que el grupo -W según se define en la reivindicación 1 es especialmente ventajoso en relación con una actividad reducida de hERG.

35 Se espera que los compuestos de la invención se puedan preparar en la forma de hidratos y solvatos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones de la presente memoria, a "compuestos de los que trata la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos" y similares, incluye la referencia a sales, hidratos y solvatos de estos compuestos. El término 'solvato' se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

45 Los compuestos individuales de la invención pueden existir en forma amorfa y/o se pueden obtener varias formas polimórficas en diferentes facies cristalinas. Cualquier referencia en la presente, incluyendo las reivindicaciones de la presente memoria, a "compuestos de los que trata la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos", y similares, incluye la referencia a los compuestos independientemente de la forma amorfa o polimorfa.

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

Definiciones

50 Las siguientes definiciones se aplicarán a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se establezca o indique otra cosa.

El término "alquilo C₁₋₄" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Para partes del intervalo alquilo C₁₋₄, se contemplan todos los subgrupos del mismo tales como alquilo C₂₋₃, alquilo C₁₋₂, alquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₃ y alquilo C₃₋₄. Ejemplos de dicho alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

55 A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de dicho cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo. Para partes del intervalo "cicloalquilo C₃₋₇", se contemplan todos los subgrupos del mismo tales como cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilo C₄₋₅, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilo C₅₋₆ y cicloalquilo C₆₋₇.

5 El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está ligado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Para partes del intervalo alcoxi C₁₋₄, se contemplan todos los subgrupos del mismo tales como alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₂₋₄, alcoxi C₂₋₃ y alcoxi C₃₋₄. Ejemplos de dicho alcoxi C₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

10 El término "halo-alcoxi(C₁₋₄)" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está ligado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno y tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados por un halógeno tal como flúor o cloro. Para partes del intervalo alcoxi C₁₋₄, se contemplan todos los subgrupos del mismo. Ejemplos de dicho alcoxi C₁₋₄ incluyen trifluorometoxi.

15 El término "hidroxi-alquilo(C₁₋₄)" indica un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazado por OH. Ejemplos de dicho hidroxi-alquilo(C₁₋₄) incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2,3-dihidroxipropilo.

El término "halo-alquilo(C₁₋₄)" indica un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados por halógeno. Ejemplos de dicho halo-alquilo(C₁₋₄) incluyen fluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo y 2-fluoroetilo.

20 El término "ciano-alquilo(C₁₋₄)" indica un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazados por ciano. Ejemplos de dicho ciano-alquilo(C₁₋₄) incluyen cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

El término "amino-alquilo(C₁₋₄)" indica un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado sustituido con un grupo amino. Ejemplos de dicho grupo amino-alquilo(C₁₋₄) incluyen aminometilo y 2-aminoetilo.

25 El término "alquil(C₁₋₄)-amino-alquilo(C₁₋₄)" indica un grupo amino-alquilo(C₁₋₄) según se define anteriormente, en donde el grupo amino está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Ejemplos de dicho alquil(C₁₋₄)-amino-alquilo(C₁₋₄) incluyen metilaminoetilo y etilaminopropilo.

30 El término "di(alquil(C₁₋₄))-amino-alquilo(C₁₋₄)" indica un grupo amino-alquilo(C₁₋₄) según se define anteriormente, en donde el grupo amino está disustituido con grupos alquilo C₁₋₄ lineales o ramificados, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de dicho di(alquil(C₁₋₄))-amino-alquilo(C₁₋₄) incluyen *N,N*-dimetilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminoetilo y *N,N*-dietilaminometilo.

Los términos "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" indican un anillo heteroaromático monocíclico que comprende de 5 a 6 átomos de anillo en el que uno o más de los átomos de anillo son distintos de carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridacinilo, piracinilo y tiadiazolilo.

35 Los términos "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" indican un sistema anular monocíclico no aromático, completamente saturado o parcialmente insaturado, preferiblemente completamente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, especialmente 5 o 6 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo son distintos de carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen grupos piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, acepanilo, piperacinilo, homopiperacinilo, oxopiperacinilo, diacepinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y dihidropirrolilo.

45 El término "alquilo C₁₋₃ heterocíclico" se refiere a un anillo heterocíclico que está conectado directamente a un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado a través de un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Ejemplos de dicho alquilo C₁₋₄ heterocíclico incluyen piperidin-4-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo y piperacin-4-ilmetilo. La parte alquílica C₁₋₃, que incluye metileno, etileno, propileno o butileno, está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, metoxi o hidroxilo.

50 El término "alquilenos C₁₋₃" indica una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La cadena de alquilenos C₁₋₃ puede estar ligada al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Ejemplos de radicales alquilenos C₁₋₃ incluyen metileno [-CH₂-], 1,2-etileno [-CH₂-CH₂-], 1,1-etileno [-CH(CH₃)-], 1,2-propileno [-CH₂-CH(CH₃)-] y 1,3-propileno [-CH₂-CH₂-CH₂-]. Cuando se hace referencia a un radical "alquilenos C₁₋₃", se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como alquilenos C₁₋₂, alquilenos C₂₋₃.

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

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Oxo" se refiere al grupo carbonilo =O.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o las circunstancias descritos posteriormente pueden pero no necesitan ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que el episodio o la circunstancia ocurre y casos en los que no.

- 5 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, atóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye ser útil para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Tratamiento", según se usa en la presente memoria, incluye la profilaxis del trastorno o la afección mencionados, o la mejora o eliminación del trastorno una vez que se ha establecido.

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

- 15 "Profármacos" se refiere a compuestos que se pueden convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para dar el compuesto original de la invención, p. ej. mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto de profármaco ofrece habitualmente ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549). Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar al modificar los grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, amino o mercapto, presentes en un compuesto de la invención de tal modo que las modificaciones se escindan, bien en una manipulación normal o bien *in vivo*, hasta el compuesto original de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y succinato de grupos funcionales hidroxilo o derivados de fenilcarbamato de grupos funcionales amino.
- 20

- 25 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químicos dados también abarcarán todas las sales, los hidratos, los solvatos, los N-óxidos y las formas de profármaco de los mismos. Además, una fórmula o nombre químicos dados abarcarán todas las formas tautómeras y estereoisómeras de los mismos. Los tautómeros incluyen formas enólicas y cetónicas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros. Los enantiómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas racémicas (iguales) o desiguales de dos enantiómeros. Los diastereoisómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros también incluyen isómeros geométricos, que pueden estar presentes en sus formas *cis* o *trans* puras o como mezclas de aquellas.
- 30

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como tales o, cuando sea apropiado, como sales farmacológicamente aceptables (sales por adición de ácidos o bases) de los mismos. Se entiende que las sales por adición farmacológicamente aceptables mencionadas posteriormente comprenden las formas por adición de ácido y base atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos son capaces de formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables al tratar la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos ejemplares incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Formas de sal por adición de base ejemplares son las sales sódicas, potásicas, cálcicas y sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como, p. ej., arginina y lisina. El término sal por adición según se usa en la presente memoria también comprende solvatos que los compuestos y las sales de los mismos son capaces de formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- 35
- 40
- 45

El grupo Y

- 50 En una realización, Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₄) tal como -NH-metilo, -NH-etilo o -NH-isopropilo, -NH-halo-alquilo(C₁₋₄) tal como -NH-trifluorometilo, o -alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi. En una realización, Y es hidrógeno.

El grupo Z

- 55 En una realización, Z se selecciona de hidrógeno, halógeno tal como fluoro o cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ tal como metilo o isopropilo, halo-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, halo-alcoxi(C₁₋₄) tal como trifluorometoxi, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₄) tal como -NH-Metilo, -NH-etilo o -NH-isopropilo, o -NH-halo-alquilo(C₁₋₄). En una realización, Z es hidrógeno.

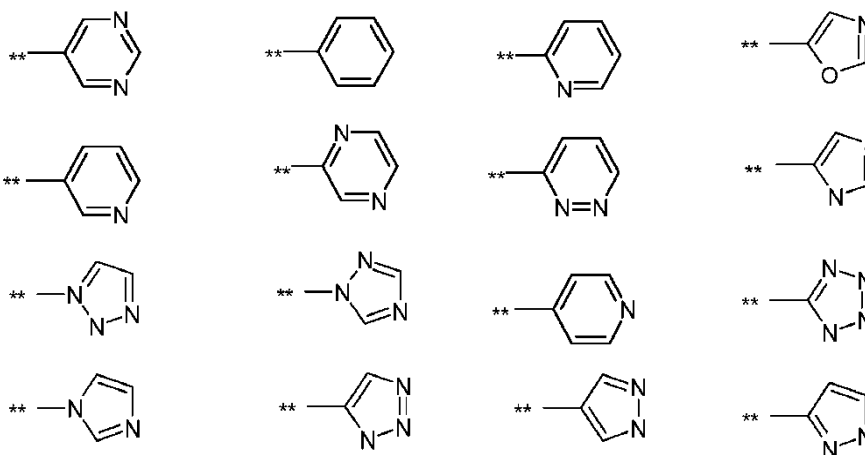
El grupo R¹

- 5 En una realización, R¹ es un anillo fenílico o un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como fluoro o cloro, ciano, alquilo C₁₋₄ tal como metilo o isopropilo, halo-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometilo, ciano-alquilo(C₁₋₄) tal como metilciano, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, o halo-alcoxi(C₁₋₄) tal como trifluorometoxi, -NR^{4A}R^{4B} tal como -NH₂, -NH-metilo, -NH-isopropilo, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵ tal como -COCH₃, -C(O)OR⁵ y -NR⁶S(O)₂R⁵. En una realización, R¹ es fenilo, piridilo, pirrolilo, furanilo, imidazolilo o tiofenilo opcionalmente sustituido según se define en la fórmula (I).

El grupo W

- 10 En una realización, W es un anillo fenílico. En una realización alternativa, W es un anillo heteroarílico seleccionado de piridilo, piridacínilo, piracínilo, pirimidínilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo. Cualesquiera de los susodichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como los definidos en relación con la fórmula (I).

- 15 En una realización, W se selecciona de uno cualquiera de los siguientes anillos, anillos cualesquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como los definidos en la fórmula (I).



- 20 en donde el enlace marcado ** está directamente conectado al resto de la molécula. En una realización, W es imidazolilo y el anillo de imidazolilo está conectado al núcleo de pirrolopiridina (es decir el resto de la molécula) a través de un átomo de carbono del anillo de imidazolilo. En una realización, W está sustituido con uno o más grupos seleccionados de fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o un grupo heteroarilo 3-7 tal como acetidina, pirrolidina, piperidina, piperacina, homopiperidina, homopiperacina, morfolina, tetrahydrofurano o tetrahidropirano.

El grupo R²

R² es -B-Q-[R³]_n o -B-R³. En una realización, R² es Q-[R³]_n. En una realización, R² es -B-R³, B es alquileo C₁₋₃ y -R³ es -NR^{4A}R^{4B}; en una realización, R^{4A} y R^{4B} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo.

- 30 n es 1, 2, 3 o 4. En una realización, n es 0. En una realización, n es 1 o 2.

El grupo B

B se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -NR⁵ tal como -NH- o -N(CH₃)-, -C(O)- o alquileo C₁₋₃ tal como metileno, etileno o propileno. En una realización, B es un enlace directo. En una realización alternativa, B es metileno opcionalmente sustituido con fluoro o metilo.

El grupo Q

Q es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros o cicloalquílico C₃₋₇ saturado o parcialmente insaturado. En una realización, Q se selecciona de los siguientes anillos:

Acetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo, homopiperidinilo, homopiperacínilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

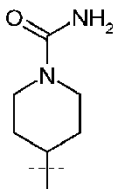
- 40 En una realización, Q se selecciona de piperidinilo, morfolinilo o piperacínilo.

El grupo R³

La definición de R³ difiere dependiendo de si R² es -B-Q-[R³]_n o -B-R³. La definición de R³ en cada caso se indica anteriormente en relación con la fórmula (I).

En una realización, R³ es -C(O)NR^{4A}R^{4B}.

- 5 En una realización, los grupos Q y R³ forman juntos el siguiente grupo R² :



- R^{4A}, R^{4B} y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo o isopropilo, hidroxil-alquilo(C₁₋₄), halo-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometilo, ciano-alquilo(C₁₋₄), amino-alquilo(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)-amino-alquilo(C₁₋₄), di(alquil(C₁₋₄))-amino-alquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), heterociclil(de 3-7 miembros)-, heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄)-, alquil(C₁₋₄)-NR⁶C(O)OR⁵, alquil(C₁₋₄)-NR⁶C(O)R⁵, (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-amino-alquil(C₁₋₄)-, cicloalquilo C₃₋₇ o heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C₁₋₄) en donde la parte alquílica del grupo heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C₁₋₄) está opcionalmente sustituida en uno o más átomos de carbono por un grupo seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, o uno de los átomos de carbono de la misma parte alquílica está sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄ que junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de espiro-cicloalquilo(C₃₋₆), o

- R^{4A} y R^{4B} junto con el nitrógeno al que están ligados forman grupo amino cíclico de 4-7 miembros tal como acetidina, pirrolidina, piperidina, piperacina, homopiperidina, homopiperacina, morfolina u homomorfolina, anillos cualesquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: oxo, halógeno tal como fluoro o cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, halo-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-, halo-alcoxi(C₁₋₄) tal como trifluorometoxi, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₄), -NH-halo-alquilo(C₁₋₄), -C(O)R⁵ tal como -C(O)CH₃, -C(O)OR⁵ o -SO₂R⁵, o cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo;

- a menos que se especifique otra cosa, el heterociclilo de 3-7 miembros especificado, o la parte heterociclílica del grupo heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄)-, (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-amino-alquil(C₁₋₄)- o (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-C(O)-, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquil(C₁₋₄)-, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -NR^{4A}R^{4B}, -alquil(C₁₋₄)-C(O)NR^{4A}R^{4B} o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄); y

- R^{4A1} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo(C₁₋₄), halo-alquilo(C₁₋₄), ciano-alquilo(C₁₋₄), amino-alquilo(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)-amino-alquilo(C₁₋₄), di(alquil(C₁₋₄))-amino-alquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄); o R^{4A1} y R^{4B} junto con el nitrógeno al que están ligados forman un grupo amino cíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-, halo-alcoxi(C₁₋₄), -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₄), -NH-halo-alquilo(C₁₋₄), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ o -SO₂R⁵, o cicloalquilo C₃₋₇.

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En una realización, R⁶ es hidrógeno o metilo.

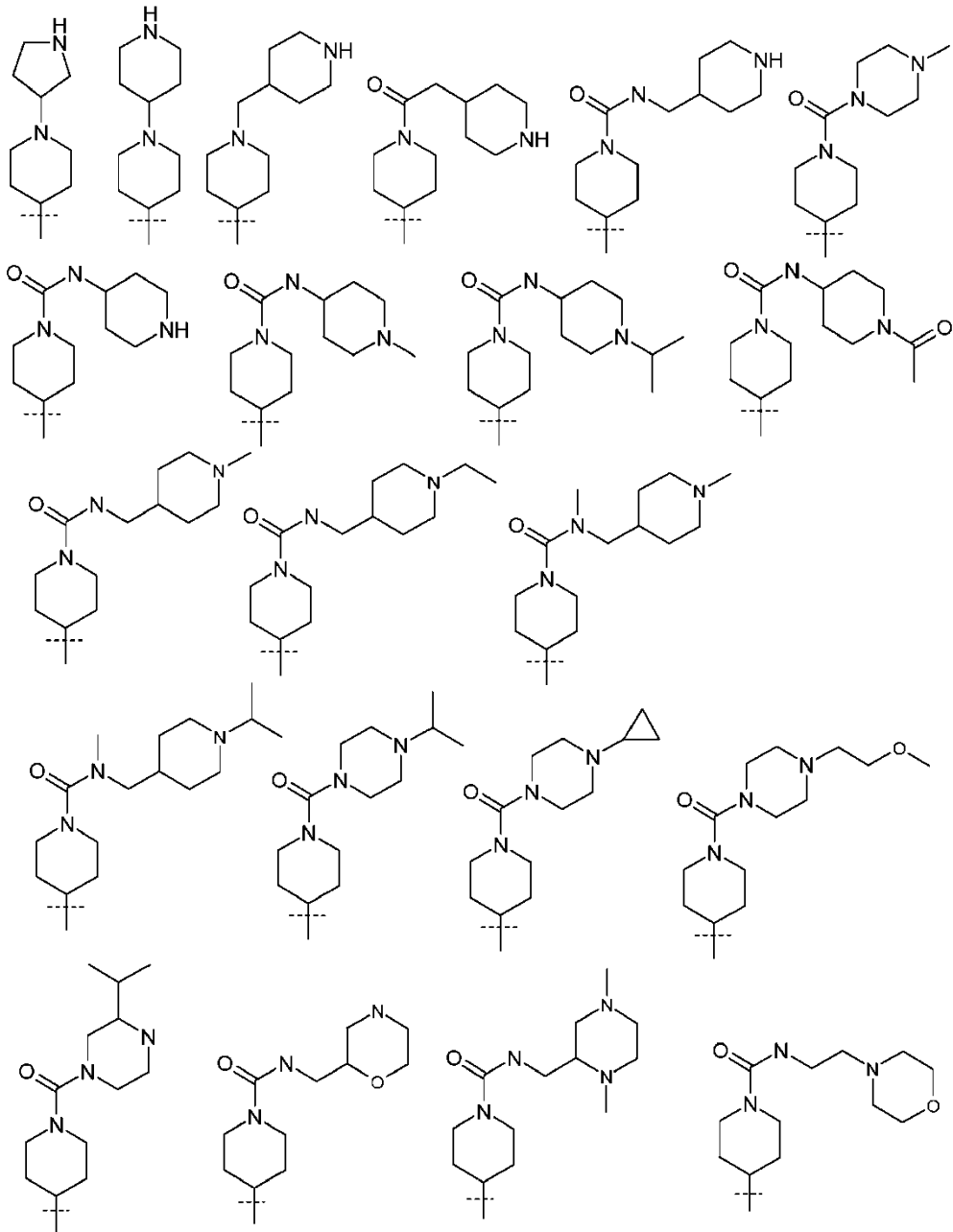
- 35 En una realización, R⁵ es hidrógeno o metilo.

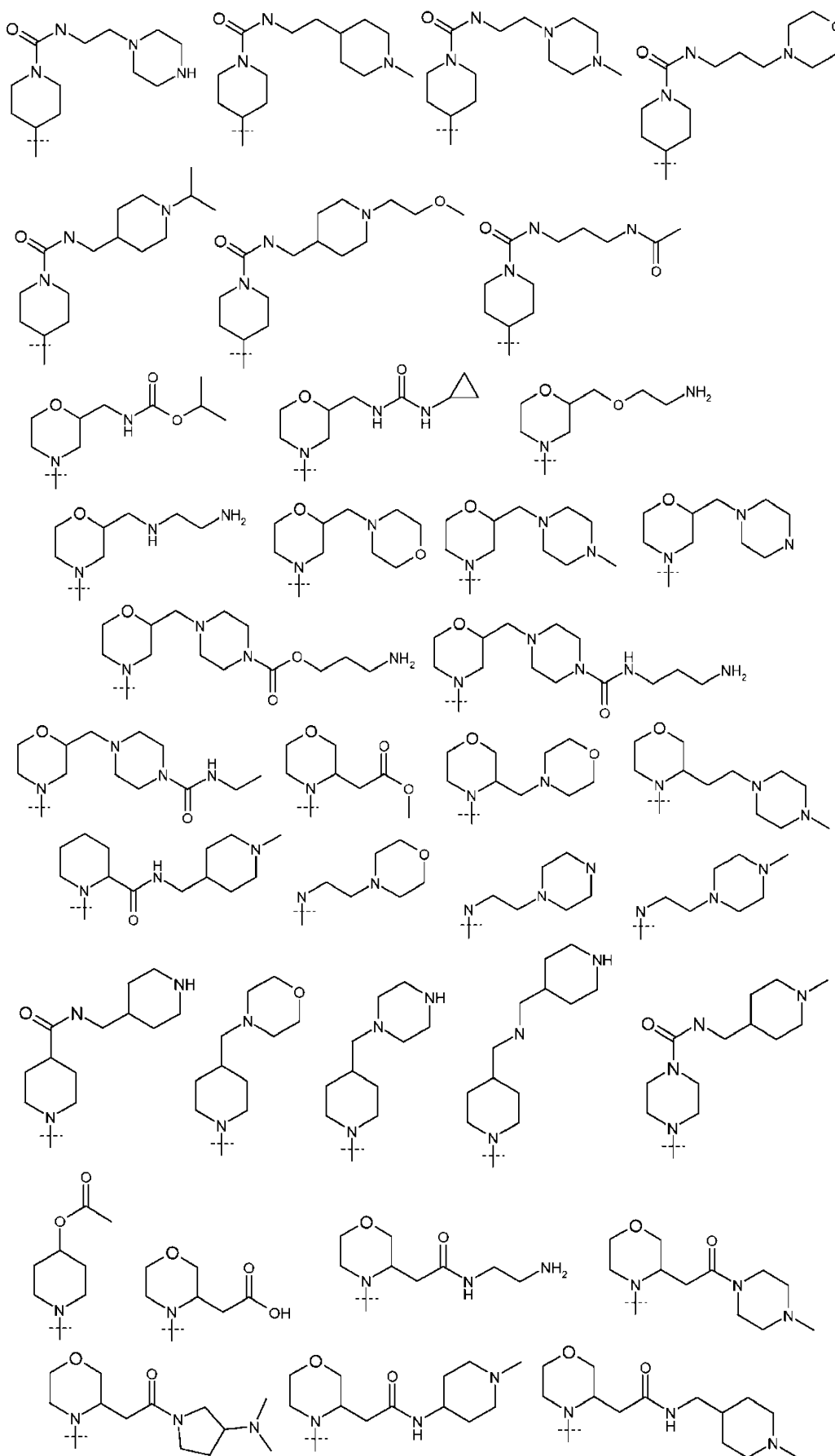
Grupos R² adicionales

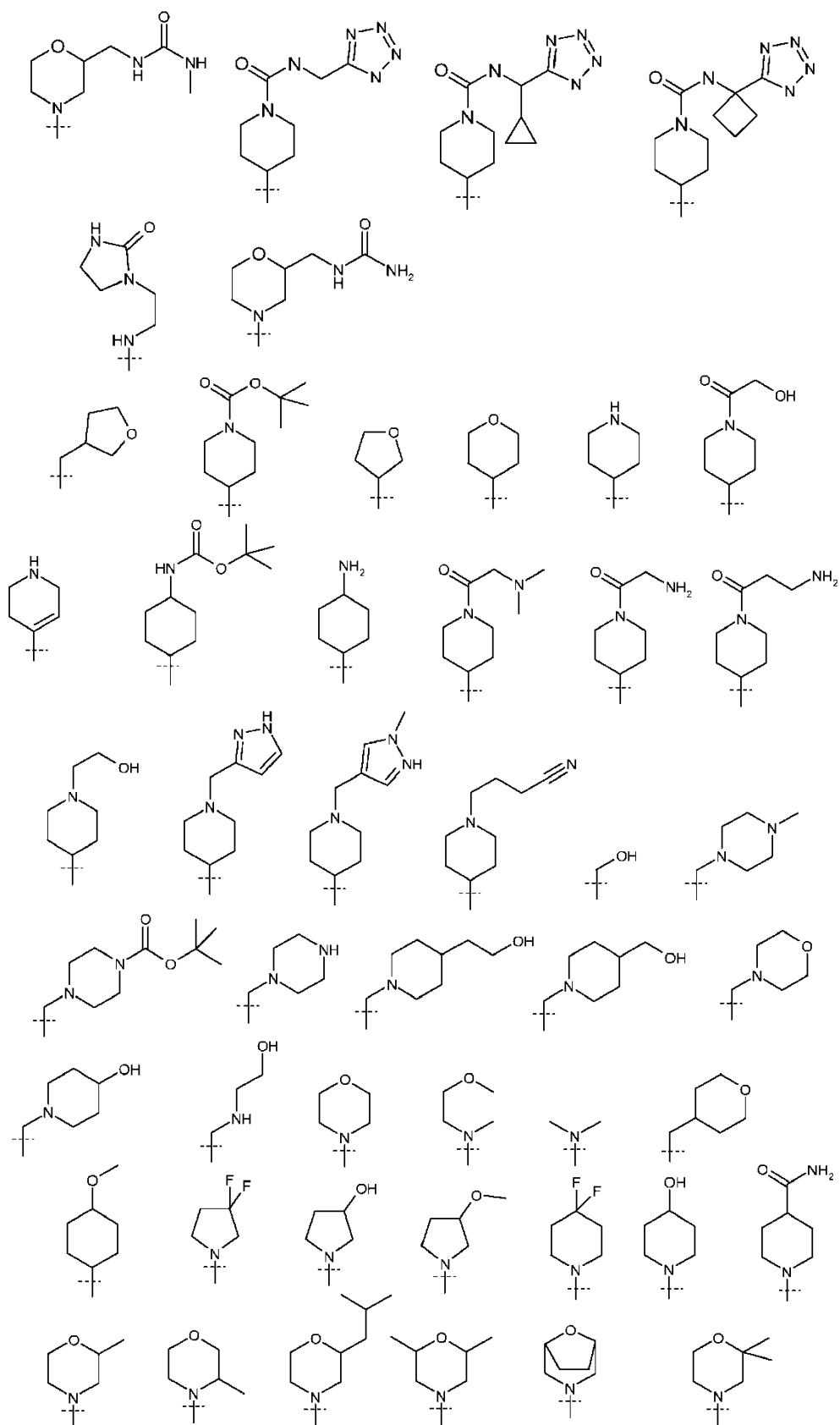
- La solicitud de patente número PCT/EP2011/053818 (publicada como WO2011/113798) divulga compuestos que tienen actividad inhibidora de SSAO. Compuestos relacionados que también tienen actividad inhibidora de SSAO se divulgan en las solicitudes PCT PCT/EP2011/065967 (publicada como WO2013/037411) y PCT/GB2012/052265 (publicada como WO2013/038189). Los compuestos divulgados en estas tres solicitudes están estructuralmente relacionados con los compuestos reivindicados. En virtud de sus estructuras relacionadas, se espera que los compuestos divulgados en las tres solicitudes de patente anteriores tengan el mismo modo de unión que los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, es creíble que la relación estructura-actividad (SAR) de los compuestos divulgados en las solicitudes anteriores sea transferible a los compuestos reivindicados.

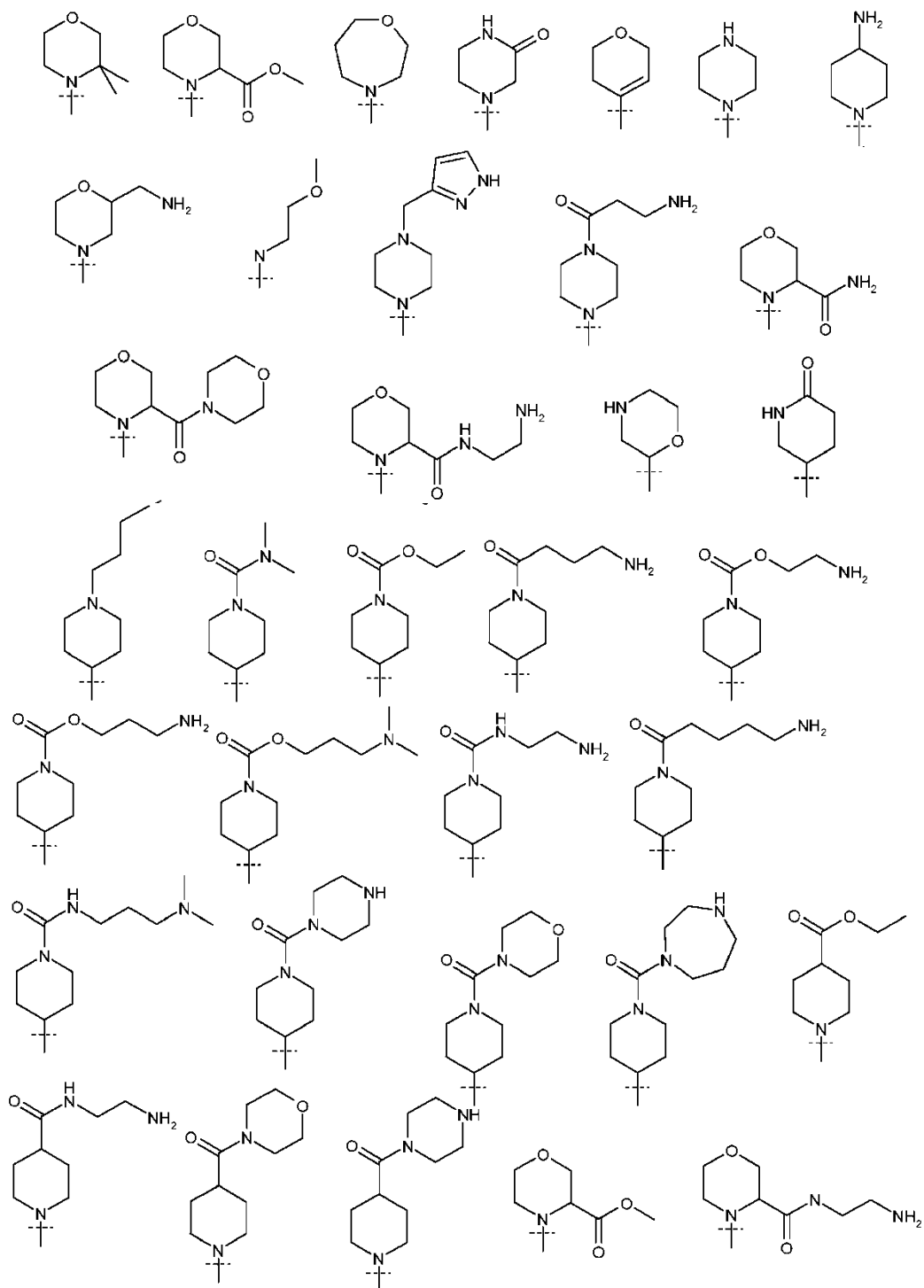
- 45 Así, se espera que la transferencia de los grupos R² desde los Ejemplos específicos de las tres solicitudes de patente anteriores a los compuestos reivindicados de fórmula (I) dé como resultado compuestos de fórmula (I) que tengan actividad inhibidora de SSAO. En otras palabras, el alcance de las presentes reivindicaciones está apoyado por los Ejemplos específicos de las tres solicitudes de patente anteriores.

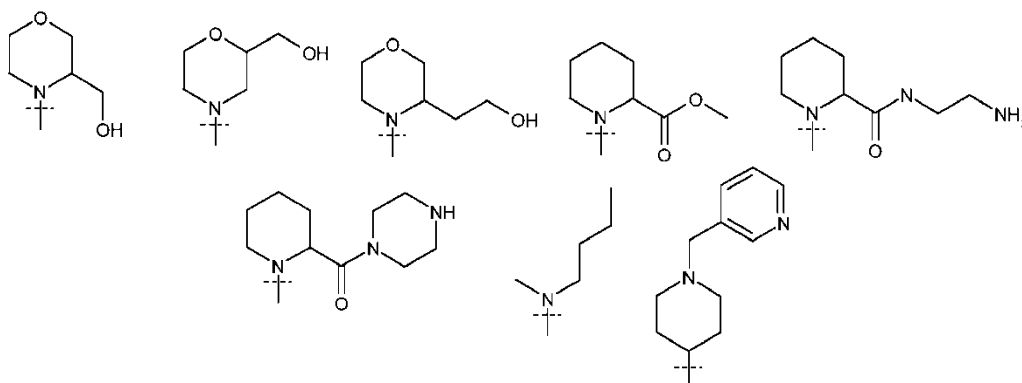
Así, la presente invención hace disponible una clase de compuestos inhibidores de SSAO de fórmula (I) en los que R² se selecciona de la siguiente lista de "grupos R² adicionales":











Realizaciones de la invención incluyen:

- 4-[2-(6-Aminopiridin-3-il)-1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 5 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-[2-(4-metilpiperacín-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-[6-(morfolín-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 10 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 15 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
- 20 4-[1-(4-Clorofenil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]piridina;
- 5-[1-(4-Clorofenil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
- {[1-(4-Clorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}dimetilamina;
- {[1-(4-Clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}dimetilamina; y
- 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina
- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En una realización, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más excipientes adecuados.

- 30 En una realización, los compuestos de la invención son para el uso en el tratamiento de la inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario o la inhibición del crecimiento de tumores, o para el uso en la fabricación de un medicamento para tratar la inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario o la inhibición del crecimiento de tumores.

En una realización, los compuestos de la invención son útiles en un método para el tratamiento de la inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario o la inhibición del crecimiento de tumores,

que comprende administrar a un sujeto que sufra esta enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

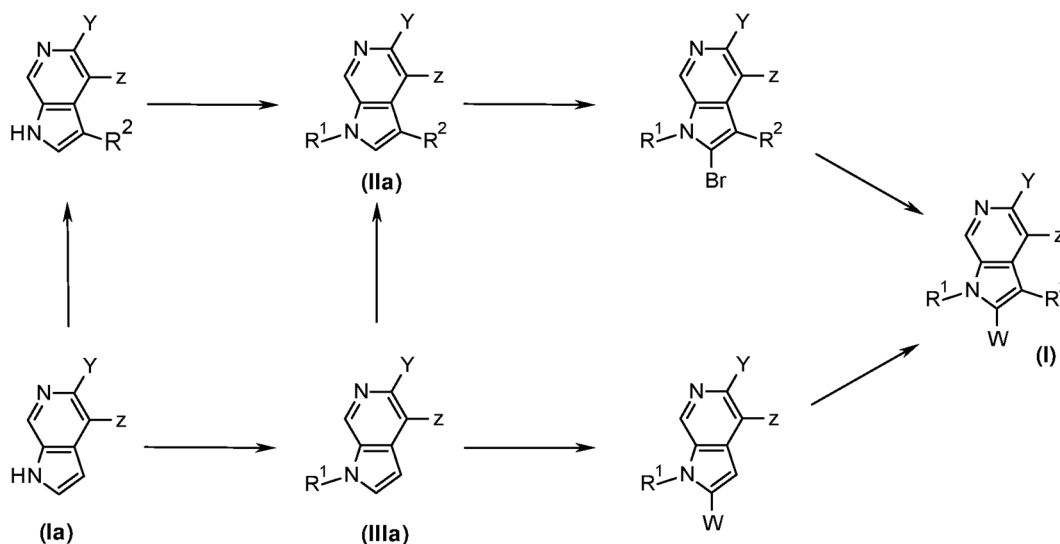
En una realización, la inflamación o la enfermedad inflamatoria o el trastorno inmunitario o autoinmunitario es artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la inflamación del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enteropatía inflamatoria y síndrome del intestino irritable), aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una enfermedad inflamatoria pulmonar (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dificultad respiratoria agudo), una enfermedad fibrótica (incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerosis sistémica (escleroderma)), una enfermedad inflamatoria de la piel (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis), una enfermedad inflamatoria del ojo (incluyendo degeneración macular asociada a la edad, uveitis y retinopatía diabética), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia y una afección inflamatoria y/o autoinmunitaria del hígado (incluyendo hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante y colangitis autoinmunitaria), diabetes (tipo I o II) y/o las complicaciones de la misma, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad isquémica (incluyendo apoplejía y lesión por isquemia-reperusión) o infarto de miocardio y/o las complicaciones del mismo, o epilepsia.

En una realización, la inflamación o la enfermedad inflamatoria o el trastorno inmunitario o autoinmunitario se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, fibrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Sjogren, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enteropatía inflamatoria y demencia vascular.

Preparación de compuestos de la invención

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

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



en donde W, Y, Z, Q, R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I).

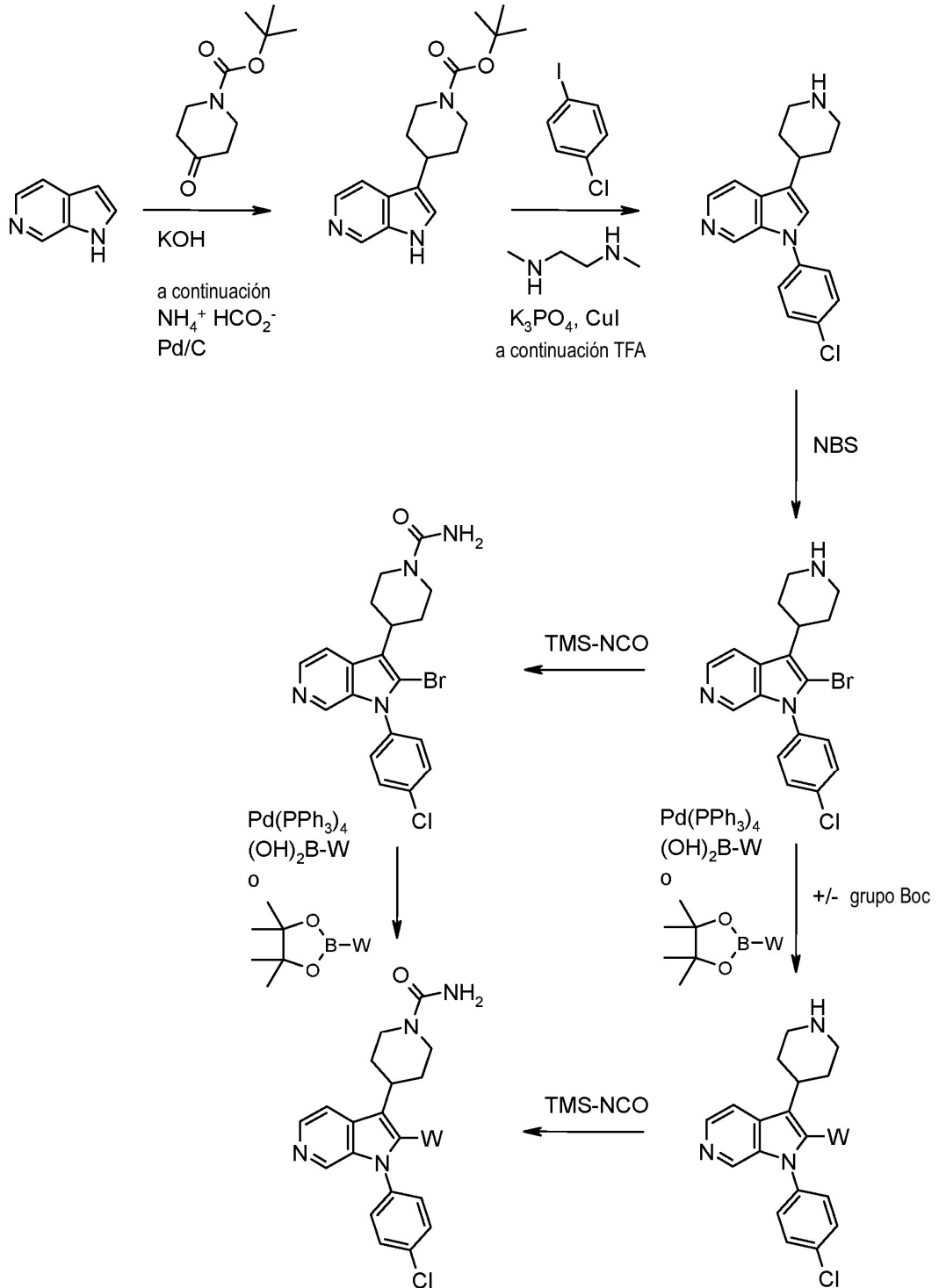
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar fácilmente a partir de 6-azaindoles (Ia) bien mediante la introducción de R² (o R² protegido) seguida por la introducción de R¹ o bien al invertir estas etapas para dar productos intermedios de fórmula general (IIa). Los compuestos de fórmula general (IIa) se pueden convertir a continuación en compuestos de fórmula general (I) mediante, por ejemplo, bromación y acoplamiento de arilo posterior. Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de compuestos del producto intermedio (IIIa) mediante la introducción de W seguida por la introducción de R² mediante métodos sintéticos estándar.

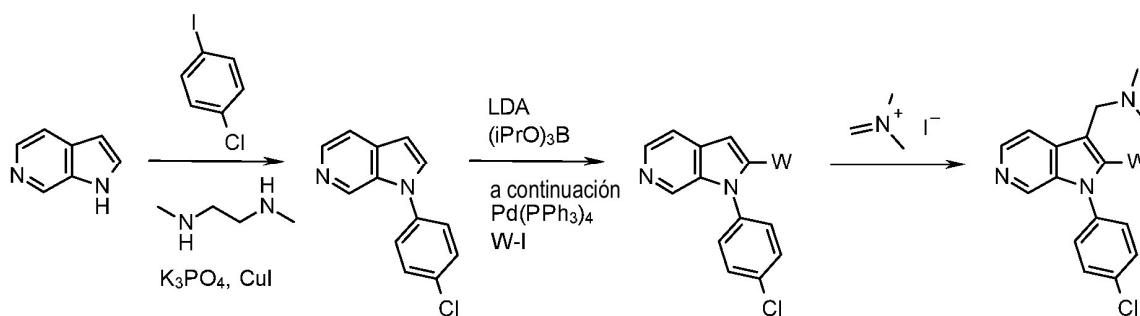
Opcionalmente, el grupo R² se puede transformar en otro grupo R² y, si se requiere, se pueden emplear estrategias de grupos protectores estándar para facilitar la síntesis.

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

El Esquema 2 ilustra cómo se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I).

Esquema 2. Preparaciones ejemplares de compuestos de fórmula (I)





Se han usado las siguientes abreviaturas:

	ac	acuoso
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
5	calc.	Calculado
	conc	concentrado
	d	día(s)
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
10	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
15	ESI ⁺	ionización por electropulverización
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej	Ejemplo
20	h	hora(s)
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	Int	Producto intermedio
	LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
25	LDA	Diisopropilamida de litio
	M	molar
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	[MH] ⁺	ion molecular protonado
30	min	minuto(s)

MS	Espectrometría de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Ph	Fenilo
QTOF	Espectrometría de masas de tiempo de vuelo cuadrupolar
5	RP Fase inversa
Rt	tiempo de retención
TA	temperatura ambiente
sat	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
10	THF Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

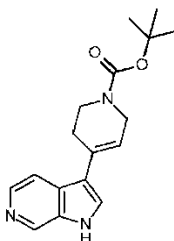
Ejemplos y compuestos intermedios

Métodos experimentales

- 15 Las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente a menos que se especifique otra cosa. Las reacciones de microondas se realizaron con un reactor de microondas Biotage usando viales de procesamiento equipados con cápsulas de aluminio y tapones. La cromatografía preparativa se realizó usando un sistema Flash Master Personal equipado con columna de sílice Isolute Flash II o usando un sistema CombiFlash Companion equipado con una columna de sílice GraceResolv. La HPLC en fase inversa se realizó en un sistema Gilson con un detector UV
- 20 equipado con columnas Phenomenex Synergi Hidro RP 150x10mm o YMC ODS-A 100/150x20mm. Las fracciones más puras se recogieron, se concentraron y se secaron a vacío. Los compuestos se secaron típicamente en un horno de vacío a 40°C antes del análisis de la pureza. El análisis de los compuestos se realizó mediante HPLC/LCMS usando un sistema de HPLC Agilent 1100 / espectrómetro de masas Waters ZQ conectado a un sistema de HPLC Agilent 1100 con una columna Phenomenex Synergi, RP-Hidro (150x4,6 mm, 4 μ m, 1,5 ml por min, 30°C, gradiente 5-100% de MeCN (+0,085% de TFA) en agua (+0,1% de TFA) a lo largo de 7 min., 200-300 nm). Las masas exactas se midieron usando una fuente iónica de electropulverización de QTOF Waters y se corrigieron usando la masa fija de leucina-encefalina. Los espectros de adquirieron en el modo de electropulverización positivo y negativo. El intervalo de masa adquirido era m/z 100-1.000. Los compuestos de
- 25 prueba se disolvieron en DMSO para dar una solución de reserva 10 mM. Típicamente, 5 ml de la reserva de DMSO se diluyeron con 495 ml de MeCN y a continuación se diluyeron adicionalmente con MeCN y agua (1:1) para dar una concentración final de 0,2 mM. Los valores de masas presentados corresponden a la molécula original bien con un hidrógeno añadido [MH] o bien con un hidrógeno sustraído [M-H]. Los compuestos preparados se nombraron usando la nomenclatura de la IUPAC.
- 30

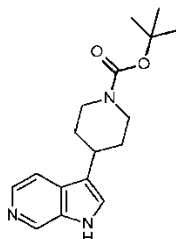
Producto intermedio 1

- 35 4-{1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridino-1-carboxilato de *terc*-butilo



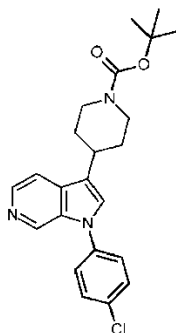
- 40 Se disolvió 6-azaindol (14,0 g, 117 mmol) en MeOH (200 ml) y se añadieron KOH (14,6g, 261 mmol) y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (26,0 g, 130 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 64 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (500 ml) y agua (200 ml) y la fracción acuosa se extrajo con DCM (2x200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe como una espuma naranja (37,7 g, bruto). LCMS (ES⁺): 300,1 [MH]⁺. HPLC: Rt 4,72 min, 90,9% de pureza.

Producto intermedio 2

4-{1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-3-il}piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 El Producto intermedio 1 (34,1 g, 114 mmol) y formiato amónico (35,9 g, 569 mmol) se disolvieron en EtOH (500 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (2,00 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3x500 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (30,7 g, 89,5%). LCMS (ES⁺): 302,1 [MH]⁺. HPLC: Rt 4,70min, 86,1% de pureza.

Producto intermedio 3

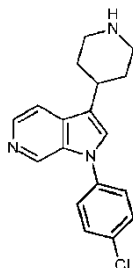
4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 El Producto intermedio 2 (50,7 g, 168 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (48,1 g, 202 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (3,62 ml, 33,6 mmol), K₃PO₄ (75,0 g, 353 mmol) y CuI (3,20 g, 16,8 mmol) se suspendieron en DMF (1,01 l) bajo N₂ y se calentaron a 137°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en agua (600 ml) y EtOAc (600 ml) y se filtró a través de Celite. La fracción orgánica se lavó con agua (2x250 ml) y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en EtOAc (450 ml) a 45°C durante 30 min, se enfrió hasta 0°C durante 30 min y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc (50 ml) para dar el compuesto del epígrafe (22,4 g, 32,3%) como un sólido pardo claro. HPLC: Rt 3,16 min, 97,2% de pureza.

15

Producto intermedio 4

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

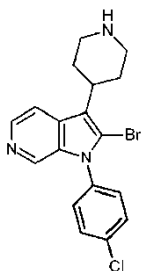


20 El Producto intermedio 3 (35,6 g, 86,3 mmol) se disolvió en DCM (178 ml), se añadió TFA (40 ml, 518 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadieron DCM (150 ml) y NaOH ac. 2 M (270 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La fracción orgánica se concentró a vacío y se suspendió en EtOAc (40 ml) y heptano (250 ml) durante 20 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con heptano (50 ml) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido pardo claro (26,3 g, 97,6%). LCMS (ES⁺): 312,0 [MH]⁺. HPLC: Rt 3,63 min, 99,2% de pureza.

25

Producto intermedio 5

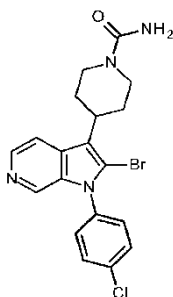
4-[2-Bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina



5 El Producto intermedio 4 (10,0g, 32,1mmol) se disolvió en H₂SO₄ ac. conc (250 ml) y se añadió NBS (7,99 g, 44,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con agua (1 l), se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo en DCM (3x1 l). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como una goma naranja (5,79 g, 46,2%). LCMS (ES⁺): 390,1 [MH]⁺. HPLC: Rt 3,83 min, 85,6% de pureza.

Producto intermedio 6

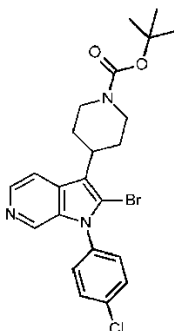
4-[2-Bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida



10 El Producto intermedio 5 (1,57 g, 4,02 mmol) y DIPEA (1,05 ml, 6,03 mmol) se disolvieron en DCM (40 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (817 ul, 6,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con Na₂CO₃ ac. 1 M (100 ml) y se extrajo en DCM (3x100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (1,56 g, 89,6%). LCMS (ES⁺): 433,0, 435,0 [MH]⁺. HPLC: Rt 4,72 min, 85,0% de pureza.

Producto intermedio 7

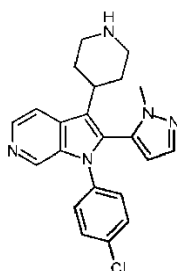
4-[2-Bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 El Producto intermedio 5 (3,19 g, 8,16 mmol) se disolvió en DCM (50 ml), se añadieron Et₃N (1,19 ml, 8,57 mmol), DMAP (49,9 mg, 0,408 mmol) y Boc₂O (1,87 g, 8,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe (3,29 g, 82,1%) como una espuma amarilla. LCMS (ES⁺): 490,1, 492,1, 494,1 [MH]⁺. HPLC: Rt 6,26 min, 90,0% de pureza.

Producto intermedio 8

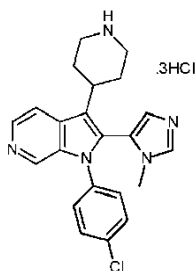
25 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina



5 El Producto intermedio 7 (250 mg, 0,509 mmol), éster neopentilglicólico de ácido 1-metilpirazol-5-borónico (148 mg, 0,764 mmol) y Na_2CO_3 (162 mg, 1,53 mmol) se disolvieron en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) bajo N_2 . Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (124 mg, 0,107 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un reactor de microondas a 100°C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (40 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (25 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (10 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como una goma amarilla (132 mg, 52,7%). LCMS (ES^+): 392,2 $[\text{MH}]^+$. HPLC: Rt 4,13 min, 95,1% de pureza.

10 Producto intermedio 9

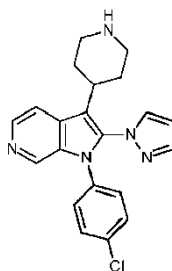
Trihidrocloruro de 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidina



15 El Producto intermedio 9 se preparó de forma similar al Producto intermedio 8, usando 1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol en lugar de éster neopentilglicólico de ácido 1-metilpirazol-5-borónico, para dar el compuesto del epígrafe como una goma amarilla (40,0 mg, 38,9%). LCMS (ES^+): 392,2 $[\text{MH}]^+$ HPLC: Rt 3,15 min, 90,6% de pureza.

Producto intermedio 10

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



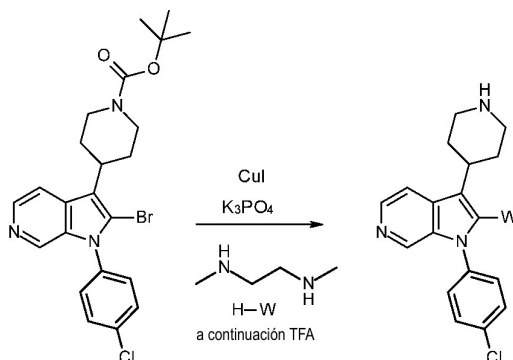
20 El Producto intermedio 7 (300 mg, 0,611 mmol), pirazol (83,2 mg, 1,22 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (26,3 ul, 0,244 mmol), K_3PO_4 (415 mg, 1,96 mmol) y CuI (23,3 mg, 0,122 mmol) se suspendieron en DMF (2 ml) bajo N_2 y se calentaron usando un reactor de microondas a 160°C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml), la fracción acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, se disolvió en DCM (4 ml) y TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en NaHCO_3 ac. sat. (10 ml), se extrajo en DCM (2x10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe en bruto (8,00 mg, 3,46%) como una goma incolora. LCMS (ES^+): 378,2 $[\text{NH}]^+$.

25

Productos intermedios 11-13

30 Los Productos intermedios 11-13 se prepararon de forma similar al Producto intermedio 10, mediante acoplamiento por CuI del Producto intermedio 7 con el heterociclo N_2 apropiado, seguido por desprotección de Boc; véase la Tabla 1 posterior.

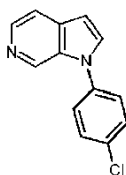
Tabla 1: Acoplamientos catalizados por CuI



Int	Estructura	Nombre	Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
11		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina	Sólido blancuzco Rendimiento 26,0 mg, 16,9% LCMS (ES ⁺): 378,2 [MH] ⁺
12		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina	Espuma amarilla clara Rendimiento 40,0 mg, bruto LCMS (ES ⁺): 379,0 [MH] ⁺ HPLC: Rt 3,91 min, 50,3% de pureza.
13		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina	Espuma amarilla clara Rendimiento 40,0 mg, 51,8% LCMS (ES ⁺): 379,2 [MH] ⁺ HPLC: Rt 3,61 min, 78,1% de pureza.

Producto intermedio 14

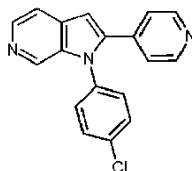
5 1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



- 5 Se disolvió 6-azaindol (5,00 g, 42,3 mmol) en DMF (150 ml) bajo N₂ y se añadieron 1-cloro-4-yodobenceno (12,2 g, 50,8 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (911 uL, 8,46 mmol), K₃PO₄ (18,9 g, 88,9 mmol) y CuI (806 mg, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en Na₂CO₃ ac. 1 M (250 ml) y se extrajo en DCM (2x250 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (8,58 g, 88,6%). LCMS (ES⁺): 229,1 [MH]⁺. HPLC: Rt 4,48 min, 98,6% de pureza.

Producto intermedio 15

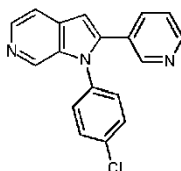
- 10 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]piridina



- 15 El Producto intermedio 14 (316 mg, 1,38 mmol) y borato de triisopropilo (670 ul, 2,90 mmol) se disolvieron en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió LDA (1,38 ml, 2,0 M en THF/heptano, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se desactivó con agua (2 ml) y se diluyó con dioxano (3 ml). Se añadieron 4-yodopiridina (340 mg, 1,66 mmol), Pd(PPh₃)₄ (128 mg, 0,111 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (439 mg, 4,15 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se calentó usando un reactor de microondas a 160°C durante 20 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (372 mg, 88,1%). LCMS (ES⁺): 306,1 [MH]⁺.

20 Producto intermedio 16

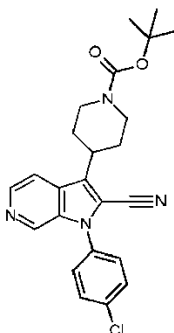
- 3-[1-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]piridina



- 25 El Producto intermedio 16 se preparó de forma similar al Producto intermedio 15, usando 3-bromopiridina en lugar de 4-yodopiridina, para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (420 mg, 94,0%). LCMS (ES⁺): 306,1 [MH]⁺.

Producto intermedio 17

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

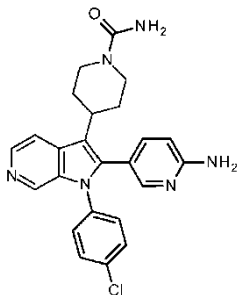


El Producto intermedio 7 (3,40 g, 6,92 mmol) se disolvió en DMA (60 ml) bajo N_2 y se añadieron polvo de cinc (88,6 mg, 1,38 mmol), cianuro de cinc (813 mg, 6,92 mmol) y $PdCl_2(dppf) \cdot (CH_3)_2CO$ (548 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $120^\circ C$ durante 3 h, se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (3x200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (2,02 g, 66,8%). LCMS (ES^+): 437,2 $[MH]^+$. HPLC: Rt 5,93 min, 97,2% de pureza.

Ejemplos

Ejemplo 1

4-[2-(6-Aminopiridin-3-il)-1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida

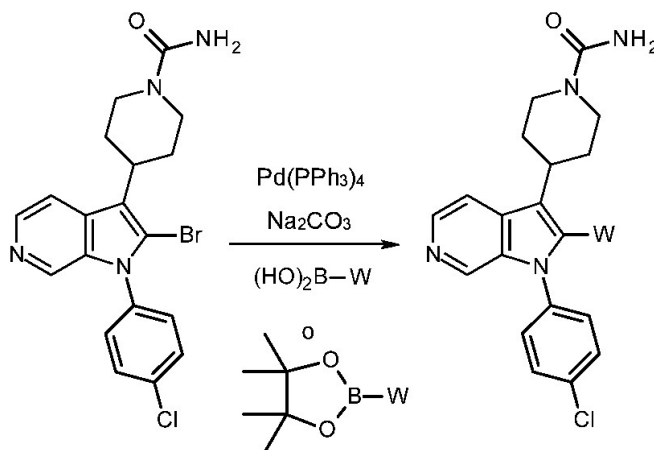


El Producto intermedio 6 (150 mg, 0,346 mmol), 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (83,7 mg, 0,380 mmol) y Na_2CO_3 (110 mg, 1,04 mmol) se disolvieron en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) bajo N_2 . Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (59,9 mg, 51,9 μmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un reactor de microondas a $100^\circ C$ durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (19,5 mg, 12,6%). HRMS (ESI^+) calc. para $[MH]^+$ de $C_{24}H_{23}ClN_6O$ 447,1700 encontrado 447,1707. HPLC: Rt 3,46 min, 97,8% de pureza.

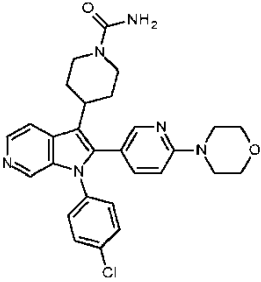
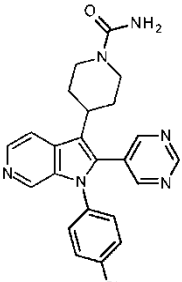
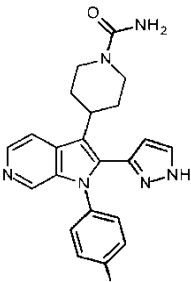
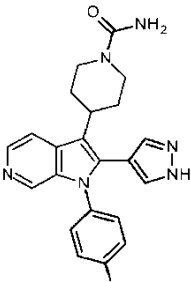
Ejemplos 2-10

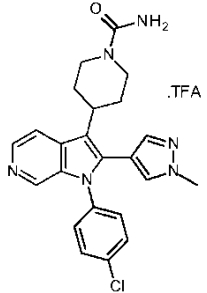
Los Ejemplos 2-10 se prepararon de forma similar al Ejemplo 1, mediante acoplamiento por $Pd(PPh_3)_4$ del Producto intermedio 6 con el ácido borónico o éster borónico apropiado; véase la Tabla 2 posterior.

Tabla 2: Acoplamiento catalizador por $Pd(PPh_3)_4$



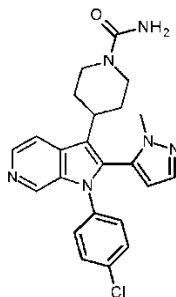
Ej	Estructura	Nombre	Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
2		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; ácido fórmico	<p>Sólido blanco</p> <p>Rendimiento 12,7 mg, 5,78%</p> <p>HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₄H₂₂ClN₅O 432,1591 encontrado 432,1595.</p> <p>HPLC: Rt 4,29 min., 96,0% de pureza.</p>
3		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; ácido fórmico	<p>Sólido blanco</p> <p>Rendimiento 15,1 mg, 6,45%</p> <p>HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₅H₂₄ClN₅O₂ 462,1697 encontrado 462,1707.</p> <p>HPLC: Rt 4,94 min., 99,0% de pureza.</p>
4		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; ácido fórmico	<p>Sólido blanco</p> <p>Rendimiento 30,1 mg, 12,8%</p> <p>HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₅H₂₄ClN₅O₂ 462,1697 encontrado 462,1710.</p> <p>HPLC: Rt 4,82 min., 96,0% de pureza.</p>
5		4-[1-(4-Clorofenil)-2-[2-(4-metilpiperacín-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; bis(ácido fórmico)	<p>Sólido blanco</p> <p>Rendimiento 45,0 mg, 18,7%</p> <p>HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₉H₃₂ClN₇O 530,2435 encontrado 530,2436.</p> <p>HPLC: Rt 4,06 min., 97,2% de pureza.</p>

Ej	Estructura	Nombre	Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
6		4-[1-(4-Clorofenil)-2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	Sólido amarillo Rendimiento 48,2 mg, 20,2% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₈ H ₂₉ ClN ₆ O ₂ 517,2119 encontrado 517,2124. HPLC: Rt 4,26 min., 97,5% de pureza.
7		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	Sólido blanco Rendimiento 23,6 mg, 11,8% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₃ H ₂₁ ClN ₆ O 433,1544 encontrado 433,1548. HPLC: Rt 4,13 min., 100% de pureza
8		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	Sólido blanco Rendimiento 20,5 mg, 3,83% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O 421,1544 encontrado 421,1545. HPLC: Rt 4,21 min., 98,8% de pureza
9		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	Sólido blanco Rendimiento 13,2 mg, 6,80% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O 421,1544 encontrado 421,1544. HPLC: Rt 4,03 min., 99,8% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
10		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; ácido trifluoroacético	Sólido blanco Rendimiento 7,10 mg, 2,80% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O 435,1700 encontrado 435,1706. HPLC: Rt 4,39 min., 97,6% de pureza.

Ejemplo 11

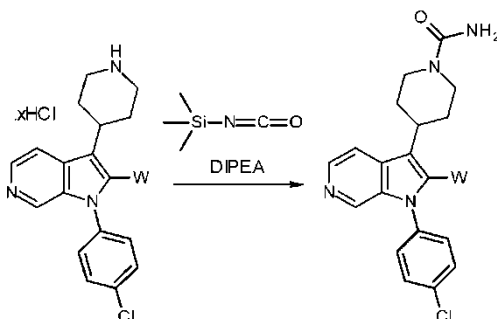
4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida



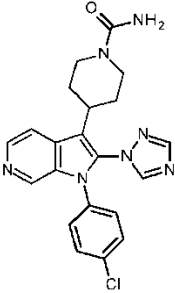
- 5 El Producto intermedio 8 (84,0 mg, 0,214mmol) y DIPEA (74,7 ul, 0,429 mmol) se disolvieron en DCM (6 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (34,8 ul, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se lavó con NH₄Cl ac. sat. (3x25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (46,6 mg, 50,0%). HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₃H₂₃ClN₆O 435,1700 encontrado 435,1698. HPLC: Rt 4,37 min., 97,4% de pureza.
- 10 Ejemplos 12-16

Los Ejemplos 12-16 se prepararon de forma similar al Ejemplo 11, mediante el acoplamiento de los Productos intermedios 9-13 con isocianato de trimetilsililo; véase la Tabla 3 posterior.

Tabla 3: Formaciones de urea

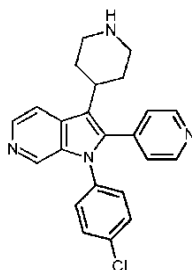


Ej	Estructura	Nombre	Producto intermedio usado, Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
12		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	A partir del Producto intermedio 9 Sólido blanco Rendimiento 7,85 mg, 22,6% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O 435,1700 encontrado 435,1699. HPLC: Rt 3,30 min., 100% de pureza.
13		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; ácido fórmico	A partir del Producto intermedio 10 Goma incolora Rendimiento 5,43 mg, 54,9% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O 421,1544 encontrado 421,1546. HPLC: Rt 4,42 min., 98,0% de pureza.
14		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida; bis(ácido fórmico)	A partir del Producto intermedio 11 Goma incolora Rendimiento 22,0 mg, 62,3% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O 421,1544 encontrado 421,1534. HPLC: Rt 3,42 min., 99,3% de pureza.
15		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	A partir del Producto intermedio 12 Sólido blancuzco Rendimiento 3,34 mg, 7,50% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₁ H ₂₀ ClN ₇ O 422,1496 encontrado 422,1496. HPLC: Rt 4,46 min., 98,6% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Producto intermedio usado, Forma, Rendimiento, LCMS, HPLC
16		4-[1-(4-Clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida	A partir del Producto intermedio 13 Sólido blancuzco Rendimiento 9,41 mg, 21,1% HRMS (ESI ⁺) calc. para [MH] ⁺ de C ₂₁ H ₂₀ ClN ₇ O 422,1496 encontrado 422,1502. HPLC: Rt 4,04 min., 97,0% de pureza.

Ejemplo 17

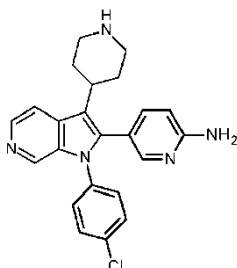
4-[1-(4-Clorofenil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]piridina



- 5 El Producto intermedio 7 (300 mg, 0,611 mmol), éster pinacólico de ácido 4-piridinoborónico (134 mg, 0,672 mmol) y Na₂CO₃ (194 mg, 1,83 mmol) se disolvieron en dioxano (4ml) y se añadió agua (1 ml) bajo N₂. Pd(PPh₃)₄ (141 mg, 0,122 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un reactor de microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, se disolvió en DCM (10 ml) y TFA (2 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en Na₂CO₃ ac. 1 M (25 ml) y se extrajo con DCM (3x25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (149 mg, 62,8%). HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₃H₂₁ClN₄ 389,1533 encontrado 389,1537. HPLC: Rt 3,42 min., 97,5% de pureza.

15 Ejemplo 18

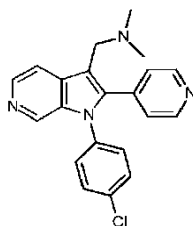
5-[1-(4-Clorofenil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]piridin-2-amina



- 20 El Ejemplo 18 se preparó de forma similar al Ejemplo 17, usando 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar de éster pinacólico de ácido 4-piridinoborónico, para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blancuzco (9,41 mg, 6,25%). HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₃H₂₂ClN₅ 404,1642 encontrado 404,1647. HPLC: Rt 3,34 min., 98,5% de pureza.

Ejemplo 19

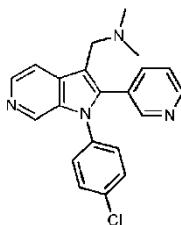
{[1-(4-Clorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil}dimetilamina



5 El Producto intermedio 15 (372 mg, 1,22 mmol) se disolvió en MeCN (20 ml), se añadió en porciones yoduro de *N,N*-dimetilmetileniminio (1,35 g, 7,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 34 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre DCM (50 ml) y Na₂CO₃ ac. 1 M (50 ml) y la fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC en fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como una goma amarilla (115 mg, 25,9%). HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₁H₁₉ClN₄ 363,1376 encontrado 363,1385. HPLC: Rt 3,42 min., 100% de pureza.

Ejemplo 20

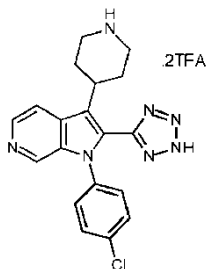
[(1-(4-Clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]metil]dimetilamina



10 El Ejemplo 20 se preparó de forma similar al Ejemplo 19, usando el Producto intermedio 16 en lugar del Producto intermedio 15, para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (127 mg, 25,4%). HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₂₁H₁₉ClN₄ 363,1376 encontrado 363,1376. HPLC: Rt 3,87 min., 100% de pureza.

Ejemplo 21

15 4-[1-(4-Clorofenil)-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidina; bis(ácido trifluoroacético)



20 El Producto intermedio 17 (350 mg, 0,801 mmol) y Cu₂O (3,44 mg, 24,0 umol) se suspendieron en DMF (1,4ml) y MeOH (140 ul). Se añadió trimetilsililacida (232 ul, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. y a continuación se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 2 d. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se desactivó con NaNO₂ ac. sat. (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. y se añadió gota a gota HCl ac. 1 M (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, se disolvió en DCM (4 ml) y TFA (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (10,0 mg, 2,06%).
25 HRMS (ESI⁺) calc. para [MH]⁺ de C₁₉H₁₈ClN₇ 380,1390 encontrado 380,1391. HPLC: Rt 3,47 min., 97,7% de pureza.

Pruebas biológicas

Ensayos biológicos de los inhibidores de la enzima SSAO

30 Todos los ensayos primarios se realizaron a TA con SSAO humana expresada recombinantemente purificada. La enzima se preparó esencialmente como se describe en Öhman et al. (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331). Además, los ensayos secundarios y de selectividad se realizaron usando SSAO preparada a partir de diversos tejidos de SSAO recombinante purificada de rata. La actividad enzimática se ensayó con bencilamina como sustrato bien al medir la producción de benzaldehído, usando sustrato marcado con ¹⁴C, o bien al utilizar la producción de peróxido de hidrógeno en una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP). En resumen,

los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de 10 mM. Las medidas de respuesta a la dosis se ensayaron bien al crear diluciones en serie 1:10 en DMSO para producir una curva de 7 puntos o bien al elaborar diluciones en serie 1:3 en DMSO para producir curvas de 11 puntos. Las concentraciones superiores se ajustaron dependiendo de la potencia de los compuestos y la dilución posterior en tampón de reacción daba una concentración de DMSO final $\leq 2\%$.

Detección de peróxido de hidrógeno:

En una reacción acoplada a peroxidasa de rábano picante (HRP), la oxidación con peróxido de hidrógeno de 10-acetil-3,7-dihidroxi-fenoxacina producía resorufina, que es un compuesto muy fluorescente (Zhou y Panchuk-Voloshina. *Analytical Biochemistry* 253 (1997) 169-174; Amplex® Red Hydrogen Peroxide/peroxidase Assay kit, Invitrogen A22188). La enzima y los compuestos en fosfato sódico 50 mM, pH 7,4, se establecieron para la preincubación en placas de microvaloración de fondo plano durante aproximadamente 15 min. antes de iniciar la reacción mediante la adición de una mezcla de HRP, bencilamina y reactivo Amplex. La concentración de bencilamina se fijó a una concentración correspondiente a la constante de Michaelis, determinada usando procedimientos estándar. La intensidad de fluorescencia se midió a continuación en varios momentos durante 1-2 h, excitando a 544 nm y leyendo la emisión a 590 nm. Para el ensayo de SSAO humana, las concentraciones de ensayo finales de los reactivos en los pocillos de ensayo eran: enzima SSAO 1 $\mu\text{g/ml}$, bencilamina 100 μM , reactivo Amplex 20 μM , HRP 0,1 U/ml y concentraciones variables de compuesto de prueba. La inhibición se midió como % de disminución de la señal en comparación con un testigo sin inhibidor (solamente DMSO diluido). La señal de fondo procedente de una muestra que no contenía enzima SSAO se sustrajo de todos los puntos de datos. Los datos se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros y los valores de IC_{50} se calcularon usando los programas GraphPad Prism 4 o Xlfit 4.

Detección de aldehído:

La actividad de SSAO se ensayó usando bencilamina marcada con ^{14}C y se analizó al medir benzaldehído radiactivo. En una Optiplate blanca de 96 pocillos (Packard), 20 μl de compuesto de prueba diluido se preincubaron a temperatura ambiente con 20 μl de enzima SSAO durante aproximadamente 15 min con agitación continua. Todas las diluciones se elaboraron con PBS. La reacción se inició al añadir 20 μl de la solución de sustrato de bencilamina que contenía hidrocloreto de bencilamina [^{14}C] (CFA589, GE Healthcare). La placa se incubó durante 1 h como anteriormente, después de lo cual la reacción se detuvo mediante acidificación (10 μl de HCl ac. 1 M). A continuación, se añadieron a cada pocillo 90 μl de solución Micro Scint-E (Perkin-Elmer) y la placa se mezcló continuamente durante 15 min. Se producía separación de fases instantáneamente y la actividad se leyó en un contador de centelleo Topcount (Perkin-Elmer). En el pocillo de reacción final, la concentración de SSAO recombinante humana era 10 $\mu\text{g/ml}$. A fin de optimizar la sensibilidad, la concentración de sustrato se redujo en comparación con el ensayo acoplado a HRP a fin de obtener una fracción superior de producto radiactivo. En el ensayo de SSAO humana, la concentración de bencilamina era 40 μM (0,2 uCi/ml). Los datos se analizaron como anteriormente.

Todos los compuestos de la invención ejemplificados tenían un valor de IC_{50} de entre 2 nM y 340 nM en SSAO. Los datos de actividad de SSAO para los Ejemplos se muestran en la Tabla 4.

Ensayo de HERG

Los compuestos de la invención se probaron con respecto a la inhibición del canal de K^+ del gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG) usando electrofisiología de pinzamiento zonal IonWorks. Se generaron curvas de respuesta a la concentración de 8 puntos en dos ocasiones usando diluciones en serie de 3 veces a partir de la concentración de ensayo máxima (11 μM). Se realizaron registros electrofisiológicos a partir de una línea de células pulmonares de hámster chino que expresaba establemente el canal de hERG de longitud completa. Se midieron las corrientes iónicas de células individuales en la configuración perforada de pinzamiento zonal (100 $\mu\text{g/ml}$ de anfotericina) a temperatura ambiente usando un instrumento IonWorks Quattro. La solución interna contenía 140 mM de KCl, 1 mM de MgCl_2 , 1 mM de EGTA y 20 mM de HEPES y se tamponó hasta pH 7,3. La solución externa contenía 138 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 0,9 mM de CaCl_2 , 0,5 mM de MgCl_2 , 8 mM de Na_2HPO_4 y 1,5 mM de KH_2PO_4 , y se tamponó hasta pH 7,3. Las células se pinzaron con un potencial de mantenimiento de 70 mV durante 30 s y a continuación se elevó gradualmente hasta +40 mV durante 1 s. Esto fue seguido por una etapa de hiperpolarización de 1 s hasta 30 mV para provocar la corriente de cola de hERG. Esta secuencia se repitió 5 veces a una frecuencia de 0,25 Hz. Las corrientes se midieron desde la etapa de cola en el 5º impulso, y se denominaron corriente de mantenimiento. Los compuestos se incubaron durante 6-7 min. antes de una segunda medida de la señal de hERG usando una cadena de impulsos idéntica. Se requería un mínimo de 17 células para cada ajuste de la curva de pIC_{50} . Se usó un compuesto de control (quinidina). Los datos de hERG se muestran en la Tabla 4.

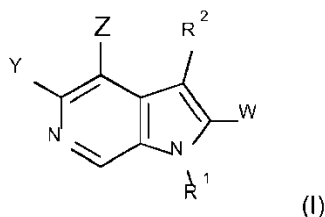
Tabla 4: Actividad inhibidora de SSAO (A: $<10\text{nM}$, B: 10-100 nM, C: 100-350 nM) e IC_{50} de hERG (D: $>10\text{ }\mu\text{M}$, E: 1-10 μM , F: 0,1 μM -1 μM)

ES 2 663 448 T3

Compuesto	IC ₅₀ de SSAO (nM)	IC50 de hERG	Compuesto	IC ₅₀ de SSAO (nM)	IC50 de hERG
1	A	E	12	A	D
2	B	E	13	B	E
3	A		14	B	D
4	A	F	15	C	
5	A		16	C	
6	A	F	17	A	E
7	B	E	18	B	D
8	B	E	19	B	E
9	A	D	20	C	
10	A		21	C	D
11	A	E			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo:



en donde

5 Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-4}), $-NH$ -halo-alquilo(C_{1-4}) o alcoxi C_{1-4} ;

Z se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi(C_{1-4}), $CONH_2$, SO_2NH_2 , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-4}), $-NH$ -halo-alquilo(C_{1-4});

10 R^1 es un anillo fenílico, o un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ y $-NR^6S(O)_2R^5$;

15 W es un anillo fenílico o un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ y $-NR^6S(O)_2R^5$;

R^2 es $-B-Q-[R^3]_n$ o $-B-R^3$;

en donde $n = 1, 2, 3$ o 4

B es un enlace, $-O-$, $-NR^5-$, $-C(O)-$ o alquileo C_{1-3} ;

Q es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros o cicloalquílico C_{3-7} saturado o parcialmente insaturado;

20 cuando R^2 es $-B-O-[R^3]_n$, R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$, $-S(O)_2R^5$, alquil(C_{1-4})- $NR^6C(O)OR^5$, $-alquil(C_{1-4})-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, amino-alcoxi(C_{1-4})-alquil(C_{1-4})-, (amino-alquil(C_{1-4}))-amino-alquil(C_{1-4})-, $-alquil(C_{1-4})-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-alquil(C_{1-4})-C(O)OR^5$, $-alquil(C_{1-4})-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-alquil(C_{1-4})-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo C_{3-7} , heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4})-, (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4}))-amino-alquil(C_{1-4})-, fenil-alquilo(C_{1-4}) y heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C_{1-4}), y en donde cualquier residuo fenílico o heteroarílico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$;

30 cuando R^2 es $-B-R^3$, R^3 se selecciona de $-NH_2$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$, heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4})-, fenil-alquilo(C_{1-4}) y heteroaril-alquilo(C_{1-4}), y en donde cualquier residuo fenílico o heteroarílico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), hidroxil-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6S(O)_2R^5$, con la condición de que cuando R^2 sea $-B-R^3$ y B sea un enlace y R^3 sea $-C(O)R^5$, entonces R^5 no sea hidrógeno;

45 R^{4A} , R^{4B} y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxil-alquilo(C_{1-4}), halo-alquilo(C_{1-4}), ciano-alquilo(C_{1-4}), amino-alquilo(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})-amino-alquilo(C_{1-4}), di(alquil(C_{1-4}))-amino-alquilo(C_{1-4}) o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4}), heterociclil(de 3-7 miembros)-, heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4})-, alquil(C_{1-4})- $NR^6C(O)OR^5$, alquil(C_{1-4})- $NR^6C(O)R^5$, (heterociclil(de 3-7 miembros)-alquil(C_{1-4}))-amino-alquil(C_{1-4})-, cicloalquilo C_{3-7} o heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C_{1-4}) en donde la parte alifática del grupo heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilo(C_{1-4}) está opcionalmente sustituida en uno o más átomos de

carbono con un grupo seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, o uno de los átomos de carbono de la misma parte alquílica está sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₄ que junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo cicloalquílico C₃₋₇, o

5 R^{4A} y R^{4B} junto con el nitrógeno al que están ligados forman un grupo amino cíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-, halo-alcoxi(C₁₋₄), -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₄), -NH-halo-alquilo(C₁₋₄), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ o -SO₂R⁵, o cicloalquilo C₃₋₇;

10 a menos que se especifique otra cosa, el heterociclilo de 3-7 miembros, o la parte heterociclicilica del grupo heterocicilil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄)-, (heterocicilil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-amino-alquil(C₁₋₄)- (heterocicilil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄))-C(O)-, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquil(C₁₋₄)-, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -NR^{4A}R^{4B}, -alquil(C₁₋₄)-C(O)NR^{4A}R^{4B} o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄); y

15 R^{4A1} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo(C₁₋₄), halo-alquilo(C₁₋₄), ciano-alquilo(C₁₋₄), amino-alquilo(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)-amino-alquilo(C₁₋₄), di(alquil(C₁₋₄))-amino-alquilo(C₁₋₄) o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄); o R^{4A1} y R^{4B} junto con el nitrógeno al que están ligados forman un grupo amino cíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-, halo-alcoxi(C₁₋₄), -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHC₁₋₄-alquilo, -NH-halo-alquilo(C₁₋₄), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ o -SO₂R⁵, o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y o Z es H.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ es un anillo fenílico o un anillo heteroarílico de 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄ o halo-alquilo(C₁₋₄).

25 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que W es un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi(C₁₋₄) o -NR^{4A}R^{4B}.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es -Q-[R³]_n

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Q es un anillo heterocíclico o cicloalquílico saturado de 7 miembros o parcialmente insaturado de 7 miembros.

30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Q es un anillo heterocíclico o cicloalquílico saturado de 5 o 6 miembros o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi(C₁₋₄), heterociclilo de 3-7 miembros, heterocicilil(de 3-7 miembros)-alquil(C₁₋₄)- o -C(O)NR^{4A}R^{4B}.

35 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Q es piperidinilo y R³ es -CONH₂.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es -B-R³, B es -alquilen(C₁₋₃)- y -R³ es -NR^{4A}R^{4B}, y R^{4A} y R^{4B} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

4-[2-(6-aminopiridin-3-il)-1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

40 4-[1-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

4-[1-(4-clorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

4-[1-(4-clorofenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

4-[1-(4-clorofenil)-2-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

4-[1-(4-clorofenil)-2-[6-(morfolina-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

45 4-[1-(4-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

4-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

4-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;

- 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 5 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 4-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidino-1-carboxamida;
 4-[1-(4-clorofenil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il]piridina;
 5-[1-(4-clorofenil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il]piridin-2-amina;
 10 {[1-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]metil}dimetilamina;
 {[1-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]metil}dimetilamina; y
 4-[1-(4-clorofenil)-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]piperidina; y sales
 farmacéuticamente aceptables del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 15 11 y uno o más excipientes adecuados.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el uso en el tratamiento de la
 inflamación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario o autoinmunitario, o la inhibición del crecimiento
 de tumores.
14. Un compuesto para el uso según la reivindicación 13, en el que la inflamación o la enfermedad inflamatoria o el
 20 trastorno inmunitario o autoinmunitario es artritis incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil,
 osteoartritis y artritis psoriásica, sinovitis, vasculitis, enfermedad de Sjogren, una afección asociada con la
 inflamación del intestino incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enteropatía inflamatoria y síndrome del
 25 intestino irritable, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de
 Parkinson, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y
 leucoencefalopatía, una enfermedad inflamatoria pulmonar incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva
 30 crónica y síndrome de dificultad respiratoria agudo, una enfermedad fibrótica incluyendo fibrosis pulmonar idiopática,
 fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerosis sistémica también conocida como escleroderma, una enfermedad
 inflamatoria de la piel incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis, una enfermedad inflamatoria
 del ojo incluyendo degeneración macular asociada a la edad, uveitis y retinopatía diabética, síndrome de respuesta
 35 inflamatoria sistémica, septicemia, una afección inflamatoria y/o autoinmunitaria del hígado incluyendo hepatitis
 autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, colangitis esclerosante y conlangitis
 autoinmunitaria, diabetes tipo I o II y/o las complicaciones de la misma, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia
 cardíaca congestiva, una enfermedad isquémica incluyendo apoplejía y lesión por isquemia-reperusión o infarto de
 miocardio y/o las complicaciones del mismo, o epilepsia.
15. Un compuesto para el uso según la reivindicación 13, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de
 artritis reumatoide, osteoartritis, fibrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple,
 enfermedad de Sjogren, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enteropatía inflamatoria y demencia
 vascular.