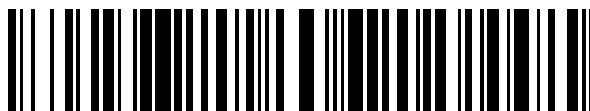


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 622**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014 PCT/IB2014/066563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092592**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014 E 14827274 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3083618**

54 Título: **Novedosas 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas 3,4-disustituidas y 7H-pirrolo[2,3-c]piridacinas 4,5-disustituidas como inhibidores de LRRK2**

30 Prioridad:

17.12.2013 US 201361916953 P

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

16.04.2018

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**GALATSI, PAUL;
HAYWARD, MATTHEW MERRILL;
KORMOS, BETHANY LYN;
WAGER, TRAVIS T.;
ZHANG, LEI;
HENDERSON, JACLYN LOUISE;
KURUMBAIL, RAVI G.;
VERHOEST, PATRICK ROBERT y
STEPAN, ANTONIA FRIEDERIKE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 622 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

Novedosas 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas 3,4-disustituidas y 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridacinas 4,5-disustituidas como inhibidores de LRRK2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inhibidores de molécula pequeña de la cinasa 2 de repetición rica en leucina (LRRK2). Esta divulgación también se refiere a procedimientos de inhibición, en mamíferos, incluyendo seres humanos, de LRRK2 por la administración de los inhibidores de LRRK2 de molécula pequeña. La presente divulgación también se refiere al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos, incluyendo seres humanos, con los inhibidores de LRRK2. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina 3,4-disustituida y compuestos de 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridacina 4,5-disustituida útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como EP, enfermedad de Alzheimer (EA) y otros trastornos asociados a LRRK2.

Antecedentes de la invención

15 El LRRK2 es una proteína de 286 kDa de la familia de proteínas ROCO con una estructura compleja de múltiples dominios. Los motivos proteínicos que se han establecido para el LRRK2 incluyen un dominio de tipo armadillo (ARM), un dominio de tipo anquirina (ANK), un dominio de repetición rico en leucina (LRR), un dominio del complejo Ras (sistema de renina-angiotensina) (ROC), un dominio C-terminal de ROC (COR), un dominio de cinasa y un dominio WD40 C-terminal. El dominio ROC se une a guanosina trifosfato (GTP) y el dominio COR puede ser un regulador de la actividad GTPasa del dominio ROC. El dominio cinasa tiene homología estructural con las MAP cinasa cinasa cinasas (MAPKKK) y ha demostrado fosforilar varias proteínas celulares *in vitro*, pero el sustrato endógeno aún tiene que determinarse. Se ha encontrado el LRRK2 en diversas regiones del cerebro, así como en varios tejidos periféricos incluyendo el corazón, el pulmón, el bazo y el riñón.

25 El LRRK2 tiene la capacidad de desempeñar potencialmente una función compleja en múltiples procesos celulares como consecuencia de su construcción de múltiples dominios, cada uno asociado con interacciones putativas de proteína-proteína, actividad guanosina trifosfatasa (GTPasa) y actividad cinasa. Por ejemplo, la LRRK2 se ha asociado con la inhibición de NFAT en el sistema inmunitario y se ha ligado al tráfico vesicular, la homeostasis presináptica, la diana de mamífero de la señalización de rapamicina (mTOR), la señalización a través de la tirosina cinasa receptora MET en carcinomas papilares renales y de tiroides, la dinámica citoesquelética, la ruta de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la ruta de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la ruta de Wnt y autofagia. Los recientes estudios genéticos de asociación en todo el genoma (GWA) han implicado LRRK2 en la patogénesis de diversas enfermedades humanas tales como EP, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn), cáncer y lepra (Lewis, P.A. y Manzoni, C. Science Signaling 2012, 5(207), pe2).

35 La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad relativamente común resultante de la pérdida progresiva de neuronas productoras de dopamina y que afecta hasta a un 4 % de la población con edad superior a 80 años. La EP se caracteriza tanto por síntomas motores, tales como temblores en reposo, rigidez, acinesia e inestabilidad postural, así como síntomas no motores tales como deterioro cognitivo, alteración del sueño y el sentido del olfato. Los estudios de GWA han ligado el LRRK2 a EP y muchos pacientes con mutaciones puntuales en el LRRK2 presentan síntomas que son indistinguibles de los de EP idiopática. Se han asociado más de 20 mutaciones de LRRK2 con parkinsonismo dominante autosómico, y las mutaciones de sentido incorrecto R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T y N1437H se consideran patógenas. La mutación de LRRK2 R1441G ha demostrado aumentar la liberación de citocinas proinflamatorias (niveles mayores de TNF- α , IL-1 β , IL-12 y niveles inferiores de IL-10) en células de la microglía de ratones transgénicos y, por tanto, puede provocar toxicidad directa a las neuronas (Gillardon, F. y col., Neuroscience 2012, 208, 41-48). En un modelo murino de neuroinflamación, se observó inducción de LRRK2 en la microglía e inhibición de la actividad cinasa de LRRK2 con inhibidores de LRRK2 de molécula pequeña (LRRK2-IN-1 o sunitinib) o el silenciamiento de LRRK2 produjo la atenuación de la secreción de TNF- α y la inducción de la óxido nítrico sintasa (iNOS) (Moehle, M. y col. J. Neurosci. 2012, 32(5), 1602-1611). La más común de las mutaciones de LRRK2, G2019S, está presente en más de un 85 % de pacientes con EP que portan mutaciones de LRRK2. Esta mutación, que está presente en el dominio cinasa de LRRK2, da lugar a una potenciación de la actividad cinasa de LRRK2. En el cerebro humano, la expresión de LRRK2 es máxima en las mismas regiones del cerebro que se ven alteradas por EP, y se encuentra LRRK2 en cuerpos de Lewy, una característica de EP. Los recientes estudios indican que un potente inhibidor, de cinasa selectivo, que penetre en el cerebro para LRRK2 podría ser un tratamiento terapéutico para EP.

55 La demencia es el resultado de una amplia diversidad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes que causan demencia son EA, angiopatía amiloide cerebral (CM) y enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan y col., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner y col., J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28. La EA es un trastorno progresivo, neurodegenerativo caracterizado por alteración de la memoria y disfunción cognitiva. La EA afecta casi a la mitad de las personas de más de 85 años de edad, el segmento de población de crecimiento más rápido en Estados Unidos. Por tanto, se espera que el número de pacientes de EA en Estados Unidos aumente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones para 2050. Las

mutaciones de LRRK2 se han asociado con patología de tipo EA, lo que sugiere que puede haber un solapamiento parcial entre las rutas neurodegenerativas tanto en EA como en EP (Zimprach, A. y col., *Neuron* 2004, 44, 601-607). Además, la variante de LRRK2 R1628P (dominio COR) se ha asociado con una incidencia aumentada de EA en una determinada población, quizá como resultado de la apoptosis y muerte celular aumentada (Zhao, y col.; *Neurobiology of Aging* 2011,32, 1990-1993).

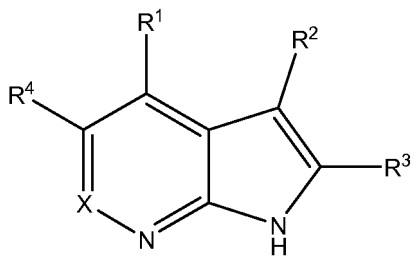
Una incidencia aumentada de determinados cánceres que no son de piel tales como cáncer renal, de mama, pulmonar y de próstata, así como leucemia mielógena aguda (LMA), se ha informado en pacientes con enfermedad de Parkinson, con la mutación de LRRK2 G2019S (Saunders-Pullman, R. y col.; *Movement Disorders*, 2010, 25(15), 2536-2541). Como la mutación G2019S está asociada con una actividad cinasa de LRRK2 aumentada, la inhibición de esta actividad puede ser útil en el tratamiento del cáncer, tal como cáncer de riñón, mama, pulmón, próstata y hemático.

La enfermedad inflamatoria del intestino (EII) o la enfermedad de Crohn,(EC) es una enfermedad compleja y se cree que se produce por una respuesta inmunitaria inapropiada a la microbiota en el tubo intestinal. Los estudios de GWA recientemente han identificado a LRRK2 como el principal gen de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn, particularmente el polimorfismo M2397T en el dominio WD40 (Liu, Z. y col. *Nat. Immunol.* 2011, 12, 1063-1070. En un estudio reciente, se descubrió que ratones que carecen de LRRK2 son más susceptibles a colitis inducida por dextrano sulfato de sodio que sus equivalentes de tipo silvestre, lo que indica que LRRK2 puede desempeñar una función en la patogénesis de EII (Liu, Z. y Lenardo, M.; *Cell Research* 2012, 1-3).

Se han descrito tanto los compuestos no selectivos como los compuestos selectivos de molécula pequeña con actividad inhibidora de LRRK2 tales como estaurosporina, sunitinib, LRRK2-IN-1, CZC-25146, TAE684 y aquellos de los documentos WO 2011/141756, WO 2012/028629 y WO 2012/058193. Es deseable proporcionar compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de LRRK2 con un perfil farmacocinético favorable y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 3,4-disustituida y compuestos de 7H-pirrolo[2,3-c]piridacina 4,5-disustituida con actividad inhibidora de LRRK2 y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con LRRK2, tales como enfermedades neurodegenerativas, que incluyendo EP.

Sumario de la invención

Se desvela en el presente documento un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es N o CR⁵;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR⁶R⁷, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de cinco a diez miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y en el que el heterocicloalquilo se une a un átomo de carbono del anillo, y heterocicloalqueno de cuatro a siete miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y en el que el heterocicloalqueno se une a un átomo de carbono del anillo; en el que el cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de cinco a diez miembros, heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros y heterocicloalqueno de cuatro a siete miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁸;

R² es fenilo o un heteroarilo de cinco a diez miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; en la que el fenilo y el heteroarilo de cinco a diez miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁹ y en la que el fenilo está opcionalmente condensado con un cicloalquilo C₅-C₆ o con un heterocicloalquilo de cinco a seis miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido con oxo;

R³ es hidrógeno, halo o alquilo C₁-C₃;

R⁴ es hidrógeno, ciano, -CO₂(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₃ que está opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ o ciano;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros heterocicloalquilo que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S; o un heteroarilo de cinco a seis miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que los grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros, o heteroarilo de cinco a seis miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

5 o R⁶ y R⁷ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que opcionalmente contiene uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S; o un heterobicioalquilo de seis a doce miembros que opcionalmente contiene uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S; y en el que el heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros o heterobicioalquilo de seis a once miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰;

10 R⁸, R⁹ y R¹⁰ en cada aparición se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno a tres halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ o ciano, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, halo, ciano, -NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, o un heteroarilo de cinco a seis miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₃; y

15 R^a y R^b en cada una de cada aparición cada uno son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o -C(O)alquilo C₁-C₆.

Un primer aspecto de la presente invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazina;
 20 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-5-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo;
 4-[2-cloro-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo;
 25 3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[5-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 30 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(dimetilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-fluoro-3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 35 6-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(2,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 40 3-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 {3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]fenil}metanol;
 {4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]fenil}metanol;
 45 3-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(3-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-(morfolin-4-il)-3-(2,3,5-trifluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 50 3-(3,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(2-cloropiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-(morfolin-4-il)-3-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(2,4-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 55 3-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 2-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 6-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-carbonitrilo;
 60 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo;
 4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo;

- 3-(hidroximetil)-5-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 2-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-clorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 5 2-metil-4-(morfolin-4-il)-3-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2-fluorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-fluorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-fluoro-5-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]piperidin-3-ol;
 10 4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 {1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]piperidin-3-il}metanol;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 15 *N,N*-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tiomorfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 20 3-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}benzonitrilo;
 4-(morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-(1,4-oxazepan-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 25 3-[4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(3*R*,4*R*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(2*R*)-2-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(pirrolidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 30 3-[4-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]piridin-2(1*H*)-ona;
 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo;
 35 3-[5-(cianometil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[5-(metoximetil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 40 3-[4-(piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]benzonitrilo;
 3-[3-(3-cianofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-*N*-ciclopropilbenzamida;
 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]benzonitrilo;
 45 3-[4-(piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 4-(3,4-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2,5-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2,3-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3-clorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 50 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[3-(3-cianofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;
 4-ciclopropil-3-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 55 4-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(furan-3-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 5-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol;
 60 {3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]fenil}acetónitrilo;
 3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]benzonitrilo;
 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazina;
 4-[3-(metoximetil)fenil]-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional del primer aspecto de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la primera realización seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 5 3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 4-[2-cloro-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 10 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(dimetilamino)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 15 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-[4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 3-[4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 20 3-[4-(pirrolidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 3-[4-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 3-[4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]piridin-2(1*H*)-ona;
 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo;
 25 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 3-[4-(piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzoniitrilo; y
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una primera realización de un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 También se desvela un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto.

- 40 Una primera realización de un tercer aspecto de la presente invención es el compuesto o sales farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

También se desvela un procedimiento de inhibición de LRRK2 en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad inhibidora de LRRK2 de un compuesto o una sal terapéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto.

- 45 También se desvela un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto.

- 50 Por consiguiente, también se desvelan procedimientos de tratamiento de un paciente (preferentemente un ser humano) para enfermedades en que está implicada la cinasa LRRK2, tal como enfermedad de Parkinson, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 55 También se desvelan procedimientos de inhibición de la actividad cinasa de LRRK2, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un mamífero o un paciente que lo necesita. También se desvelan procedimientos de tratamiento de trastornos sensibles a la inhibición de la actividad cinasa de LRRK2, tal como trastornos neurológicos (particularmente enfermedad de Parkinson), determinados cánceres y determinados trastornos inmunológicos (tales como enfermedad de Crohn y lepra) administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo

farmacéuticamente aceptable, a un mamífero o un paciente que lo necesita.

También se desvelan procedimientos de tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurológicos en que está implicada la cinasa LRRK2, particularmente enfermedad de Parkinson (aunque incluyendo también otros trastornos neurológicos que puede incluir migraña; epilepsia; demencia de Alzheimer; lesión cerebral; ictus; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arteriosclerosis cerebral, angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada a VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, discinesia tardía, mioclonías, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad del VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad, incluyendo temblores y deterioro cognitivo leve); deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome de X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastornos del ritmo circadiano del sueño, insomnio, parasomnia, y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés posttraumático, agorafobia, y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos del control de los impulsos (incluyendo juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión estacional, síndrome premenstrual (SPM), trastorno disfórico premenstrual (TDP), y depresión posparto); trastorno psicomotor; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); farmacodependencia (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina y síndrome de abstinencia); trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, hiperfagia, obesidad, trastornos por alimentación compulsiva y pagofagia); trastornos de disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos por daño neuronal (incluyendo lesión ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, alteración y pérdida de la audición, y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la conducta, y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Los expertos en la materia reconocerán que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en el DMS-IV-TR, y que la terminología y sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

Los procedimientos preferentes son para tratar un trastorno neurológico, más preferentemente la enfermedad de Parkinson, (pero también otros trastornos neurológicos tales como migraña; epilepsia; demencia de Alzheimer; Niemann-Pick tipo C; lesión cerebral; ictus; enfermedad cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastorno del sueño) o un trastorno psiquiátrico (tales como ansiedad; trastorno facticio; trastorno del control de los impulsos; trastorno del estado de ánimo; trastorno psicomotor; trastorno psicótico; farmacodependencia; trastorno de la alimentación; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden emplearse en procedimientos de tratamiento de otros trastornos asociados con el LRRK2 tales como enfermedad de Crohn, lepra y determinados cánceres, tales como cáncer de riñón, mama, pulmón, próstata, pulmón y hemático.

También se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo, medio o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también se refiere al uso de una combinación de un compuesto inhibidor de LRRK2 de la invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas que describen la invención.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la retirada de un hidrógeno); en una realización de uno a seis átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆); en otra realización, de uno a tres átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₃). Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la retirada de un hidrógeno) que a su vez está unido a un átomo de oxígeno; en una realización de uno a seis átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆); en otra realización, de uno a tres átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₃). Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metoxi, 5 etoxi, propoxi (incluyendo *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluyendo *n*-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi), pentoxi y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la retirada de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y teniendo el número específico de átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a siete átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de 10 cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquilo" incluye carbociclos saturados, mono-, bi- y tricíclicos, así como anillos carbociclos unidos por puentes y condensados, así como sistemas de anillo espiro condensados.

En algunos casos, el número de átomos de un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el prefijo "x a y miembros", en la que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido por la retirada de un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene el número específico de átomos de anillo, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose independientemente el resto de los átomos 20 entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Si el sustituyente heterocicloalquilo está sustituido a su vez con un grupo o sustituyente, el grupo o el sustituyente puede estar unido a un heteroátomo de nitrógeno, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, según corresponda. Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico que contiene los heteroátomos N, O o S como se ha especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros" se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 4 a 7 átomos, 25 incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo. El término "heterobicicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo no espiro bicíclico que contiene los heteroátomos N, O o S como se ha especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "heterobicicloalquilo de seis a doce miembros" se refiere a un heterobicicloalquilo que contiene de 6 a 12 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en los restos cíclicos del heterobicicloalquilo.

El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente de hidrógeno y puede representarse como -H.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Los compuestos que portan un carbono al cual se unen uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -Cl), bromo (que puede representarse como -Br) o yodo (que puede representarse como -I).

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene el número especificado de átomos del anillo en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose independientemente el resto de los átomos entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo de cinco a seis miembros es un sistema de anillo aromático que tiene de cinco a seis átomos del anillo siendo al menos uno de los átomos del anillo N, O o S. De forma análoga, un heteroarilo de cinco a diez miembros es un sistema de anillo aromático que tiene de cinco a diez átomos del anillo siendo al menos uno de los átomos del anillo N, O o S. Un heteroarilo puede ser un único anillo o 2 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, 45 furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto del al menos un heteroátomo. De manera análoga, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o el sustituyente puede estar unido a al menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contenían un anillo de N-óxido de piridina. 55

Los ejemplos de heterocicloalquilos de anillo único incluyen azetidino, oxetanilo, tietanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dihidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen, indolizínico, piranopirrolilo, 4H-quinolizínico, purínico, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo o pirido[4,3-*b*]-piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indolenínico, isoindazolilo, benzazínico, ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico, benzopiránico, benzotiopiránico, benzoxazolilo, indoxazínico, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazínico, benzoisoxazínico, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo e imidazotiazolilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen heteroarilos benzocondensados tales como indolilo, isoindolilo, indolenínico, isoindazolilo, benzazínico (incluyendo quinolinilo o isoquinolinilo), ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico (incluyendo cinnolinilo o quinazolinilo).

Los grupos anteriores, como derivados de los grupos indicados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

Si se describe que los sustituyentes están "seleccionados independientemente" de un grupo, cada ejemplo de un sustituyente se selecciona independientemente entre sí. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del resto de sustituyente(s).

Como se usa en el presente documento la expresión "compuesto(s) de la invención" se define para incluir todas las formas del(los) compuesto(s) de la invención, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isómeros y polimorfos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estereoquímica bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será lo habitual.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos. Incluidos en el ámbito de la invención se encuentran complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto 1975).

Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención se pueden representar gráficamente en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña continua (▬) o una cuña discontinua (⋯▬). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) a ese átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña tanto continua como discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir solamente el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

Los estereoisómeros de la invención incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen compuestos que presentan más de un tipo de isomerismo; y mezclas de los mismos (tales como racematos y parejas diastereoisoméricas). También están incluidas las sales de adición de ácido o las sales de adición de base en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) anteriormente citado, en el que se produce una forma de cristal homogéneo que contiene ambos enantiómeros en cantidades de equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que las dos formas del cristal se producen en cantidades equimolares, comprendiendo cada una de ellas un único enantiómero.

La presente invención comprende las formas tautoméricas de los compuestos de la invención. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica

("tautomería"). Esta puede tomar la forma de tautomerismo protónico en los compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Por lo tanto, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Las distintas proporciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los distintos sustituyentes en la molécula así como de la técnica de cristalización particular usada para aislar un compuesto.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto concreto, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como una estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseada en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también se puede usar como auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de la invención con un ácido cuyo anión, o con una base cuyo catión, se considere generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales abarcadas por la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan, de forma general, mediante reacción entre la base libre y un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando es posible, las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluye, de forma general, por ejemplo, alifático, cicloalifáticos, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y clases sulfónicas de ácidos orgánicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, β -hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

Además, en los que los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo aluminio, arginina, benzatrina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquilsulfatos (es decir, dimetil, dietil, dibutil y diamilsulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una realización, también se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

También se desvelan los denominados "profármacos" del compuesto de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o nula actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a o sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella) y en "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de cualquiera de la invención con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier,

1985).

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los compuestos de la invención, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados y profármacos de los mismos se pueden preparar, generalmente, llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Descripción detallada de la invención

Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección que se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Una persona normalmente experta en la materia puede dilucidar fácilmente las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarias para tratar el progreso de la afección médica usando estrategias clínicas y preclínicas habituales en las técnicas médicas.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa anular, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente con anterioridad. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tubo digestivo, o bien se puede utilizar la administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, dentro del músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores, incluidos el tipo, la edad, el peso, el género y el estado clínico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis unitarias o divididas) es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en dosis unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (normalmente, no más de 4 veces). Se pueden usar normalmente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, la composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de

aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo o, en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

5 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier estado del desarrollo.

10 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones citadas en el presente documento.

Para el tratamiento de las afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente, el compuesto de la invención se puede administrar como un compuesto por sí mismo. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas en aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor.

15 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición en dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de un 0,05 % a un 95 % en peso de los principios activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos activos y las composiciones, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

25 La administración oral de una forma farmacéutica sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades concretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas para chupar, o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvos o gránulos. En otra realización, la forma farmacéutica oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de la invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes, o se pueden preparar con revestimientos entéricos.

30 En otra realización, la administración oral puede ser en una forma farmacéutica líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o agentes perfumantes.

35 En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

40 En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica tópica. "Administración tópicas" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche, bien del tipo de depósito y membrana porosa o de la variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos tópicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

55 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación tópica adecuada para administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen

5 pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, (hidroxipropil)metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

10 Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de manera conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente sacude o bombea o en forma de una presentación en forma de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

15 En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica rectal. Dichas formas farmacéuticas rectales pueden estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea necesario.

20 También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración son bien conocidas en la materia y se describen en los libros de texto habituales. Las formulaciones de fármacos se describen en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, solos o junto con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones o patologías. El uno o varios compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos se pueden administrar simultáneamente (bien en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación independientes) o secuencialmente.

30 Dos o más compuestos se pueden administrar simultáneamente, de forma paralela o secuencial. Adicionalmente, la administración simultánea puede realizarse mezclando los compuestos antes de su administración o administrando los compuestos en el mismo punto temporal pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes vías de administración.

35 Las expresiones "administración paralela", "coadministración", "administración simultánea," y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

40 La presente divulgación incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de LRRK2 de la invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación independientes o combinados en una única forma de dosificación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un medio, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de la invención, dependiendo de la enfermedad, el trastorno o la afección a tratar. Por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede comprender un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente tal como una dopamina (levodopa, en solitario o con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa), un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO), un inhibidor de la catecol O-metiltransferasa (COMT) o un agente anticolinérgico, o cualquier combinación de los mismos. Los agentes particularmente preferentes para combinar con los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen levodopa, carbidopa, tolcapona, entacapona, selegilina, benztropina y trihexifenidilo o cualquier combinación de los mismos. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención y composiciones de los mismos incluyen, sin limitación:

- 50 (i) levodopa (o su éster metílico o etílico), en solitario o en combinación con un inhibidor de la DOPA

- descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o m-hidroxibencilhidrazina);
- (ii) anticolinérgicos, tales como tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL);
- (iii) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona;
- (iv) inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxtatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);
- (v) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT®, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM®), sulfato de fisostigmina (ESERINE), ganstigmina, rivastigmina (EXELON®), ladostigilo, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE®, REMINYL®, NIVALIN®), tacrina (COGNEX®), tolserina, memoquina, huperzina A (HUP-A; Neuro-Hitech), fenserina, bisnorcimserina (también conocida como BNC), e INM-176;
- (vi) amiloide β (o fragmentos del mismo), tales como $A\beta_{1-15}$ conjugados con el panepítipo de unión HLA DR (PADRE®), ACC001 (Elan/Wyeth), y Affitope;
- (vii) anticuerpos dirigidos contra el amiloide β (o fragmentos del mismo), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), Gantenerumab, Ig intravenosa (GAMMAGARD®), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), y los desvelados en las publicaciones de patente internacional n.º WO 04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las publicaciones de patente europea n.º EP0994728 y 1257584, y en la patente de Estados Unidos n.º 5.750.349;
- (viii) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, acumulación y formación de fibrillas de amiloide) tales como eprodisato, celecoxib, lovastatina, anapsos, colostrina, pioglitazona, cloquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID®, FROBEN®) y su enantiómero R tarenflurbilo (FLURIZAN®), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON®), ibuprofeno (ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sodio (MECLOMEN®), indometacina (INDOCIN®), diclofenaco sodio (VOLTAREN®), diclofenaco potasio, sulindaco (CLINORIL®), disulfuro de sulindaco, diflunisal (DOLOBID®), naproxeno (NAPROSYN®), naproxeno sodio (ANAPROX®, ALEVE®), enzima degradadora de la insulina (también conocida como insuliasina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), tramiprosato (CEREBRIL®, ALZHEMED®), KIACTA®, nepriliasina (también conocida como endopeptidasa neutra (NEP)), esciloinositol (también conocidos como escilitol), atorvastatina (LIPITOR®), simvastatina (ZOCOR®), mesilato de ibutamoren, inhibidores de BACE tales como LY450139 (Lilly), BMS-782450, GSK-188909; moduladores e inhibidores de la gamma secretasa tales como ELND-007, BMS-708163 (Avagacestat), y DSP8658 (Dainippon); e inhibidores de RAGE (receptor de productos finales de la glucación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los desvelados en la patente de Estados Unidos n.º 7.285.293, incluyendo PTI-777;
- (ix) agonistas del receptor alfa-adrenérgico, y agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (beta-bloqueantes); anticolinérgicos; anticonvulsivos; antipsicóticos; bloqueantes de los canales de calcio; inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT); estimulantes del sistema nervioso central; corticoesteroides; agonistas y antagonistas del receptor de la dopamina; inhibidores de la recaptación de la dopamina; agonistas del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA); inmunosupresores; interferones; agonistas del receptor muscarínico; fármacos neuroprotectores; agonistas del receptor nicotínico; inhibidores de la recaptación de la norepinefrina (noradrenalina); quinolinas; y factores tróficos;
- (x) agonistas de la histamina 3 (H3), tales como PF-3654746 y los desvelados en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; las publicaciones de patente internacional n.º WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y la patente de Estados Unidos n.º 7.115.600);
- (xi) antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como nemantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodilo, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxano, dextrometorfano, dextrorfano, traxoprodilo, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESTAT), gavestinel, y remacimida;
- (xii) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), incluyendo (a) inhibidores de PDE1; (b) inhibidores de PDE2; (c) inhibidores de PDE3; (d) inhibidores de PDE4; (e) inhibidores de PDE5; (f) inhibidores de PDE9 (por ejemplo, PF-

- 04447943, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los desvelados en las publicaciones de patente de Estados Unidos nº US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008)); y (g) inhibidores de PDE10 tales como 2-((4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenoxi)metil)quinolina (PF-2545920);
- 5 (xiii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, *levo*-pindolol, lecozotan;
- (xiv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina, y ziconapina; agonistas/antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix) y PF-04995274;
- 10 (xv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 3C (5-HT_{3c}), tales como Ondansetron (Zofran);
- (xvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como mianserina (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), metiotequina (también conocida como metitequina), ritanserina, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), SAM-760, y PRX-07034 (Epix);
- 15 (xvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnaciprano (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina y tesofensina;
- 20 (xviii) inhibidores del transportador 1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935 y ORG-26041; y moduladores de mGluR tales como AFQ-059 y amantidina;
- (xix) moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327, y *N*-((3S,4S)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida;
- 25 (xx) inhibidores de P450, tales como ritonavir;
- (xxi) dianas de tratamiento de tau, tales como davunetida; y similares.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso para llevar a cabo los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un envase para la dosificación, en cantidad suficiente para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

- 30 En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones o transformaciones que son conocidas de las personas normalmente expertas en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos rutinarios conocidos en la técnica [tales como los procedimientos desvelados en los libros de referencia habituales como el Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

40 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999. Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los

45 Esquemas de reacción que se analizan seguidamente en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes de los Esquemas son como se han definido anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo según procedimientos convencionales, que son conocidos de un químico normalmente experto.

50 Un experto en la materia reconocerá que, en muchos casos, los compuestos de los Esquemas 1 hasta 5 se generará como una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros; estos se pueden separar en diferentes etapas de los esquemas sintéticos usando técnicas convencionales o una combinación de dichas técnicas, tal como, aunque no de forma limitativa, cristalización, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase invertida y cromatografía quiral, para dar como resultado los enantiómeros únicos de la invención.

55 Un experto en la materia entenderá que los diferentes símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por comodidad de la representación y/o reflejan el orden en el que se introducen en los esquemas, y no está previsto que necesariamente se correspondan con los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No limitan el ámbito de la invención en forma alguna.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo con disolventes adecuados,

que pueden ser seleccionados fácilmente por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo con un disolvente o con una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, los disolventes adecuados para una etapa particular de la reacción pueden ser seleccionados por el experto en la materia.

Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Descripción detallada de la invención

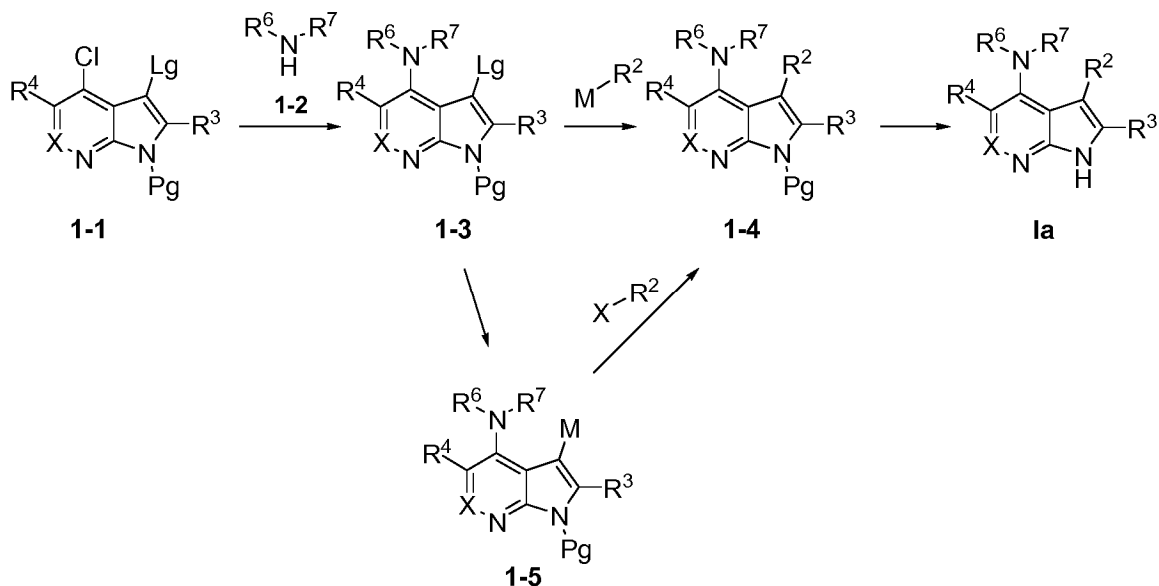
Los compuestos de Fórmula I y los intermedios de los mismos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y el análisis adjunto. A menos que se indique lo contrario, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X en los esquemas de reacción y discusiones que siguen a continuación, son como se definen en el presente documento anteriormente. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de las descripciones contenidas en el presente documento. Determinados procedimientos para la fabricación de los compuestos de la presente invención y los intermedios de los mismos se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran en los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos pueden describirse en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en el presente documento (que incluyen la descripción correspondiente) son solo a título ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula Ia que son compuestos de Fórmula I en la que R^1 es NR^6R^7 . Con respecto al Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1-1 y 1-2 [en las que Lg es un grupo saliente, tal como Br o I, y Pg es un grupo protector adecuado, tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), p-toluenosulfonilo (tosilo) o *tert*-butoxicarbonilo (BOC)] están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Un compuesto de Fórmula 1-3 puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula 1-1 con un compuesto de Fórmula 1-2, por ejemplo, calentando una mezcla de un compuesto de Fórmula 1-1 con un compuesto de Fórmula 1-2 en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *n*-butanol, a temperaturas que varían entre 50 °C y 200 °C. Los tiempos de reacción adecuados típicamente están entre los 20 minutos y las 48 horas. Como alternativa, puede emplearse un acoplamiento catalizado por metal (tal como usando un catalizador de paladio o de cobre) para conseguir el acoplamiento anteriormente mencionado. En esta variante del acoplamiento, puede calentarse una mezcla de un compuesto de Fórmula 1-1 y un compuesto de Fórmula 1-2 a temperaturas que varían entre 50 °C y 120 °C en presencia de una base [tal como carbonato de cesio], un catalizador metálico [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo, acetato de paladio (II)] y un ligando [tal como 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP)] en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano. Los tiempos de reacción adecuados están típicamente entre 30 minutos y 48 horas.

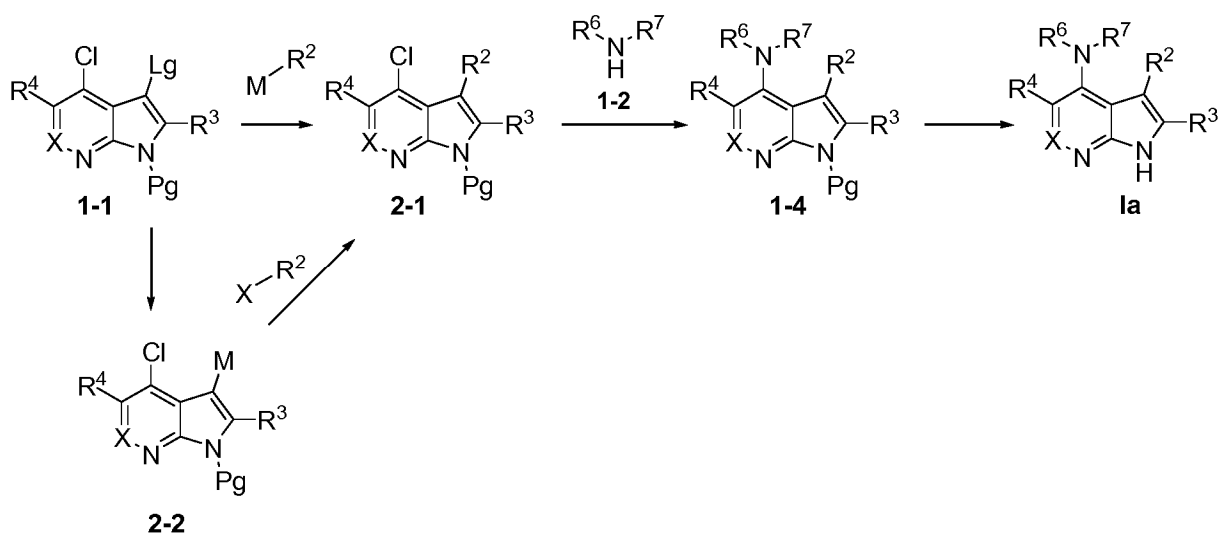
Posteriormente, puede hacerse reaccionar un compuesto de Fórmula 1-3 con un compuesto de Fórmula $\text{R}^2\text{-M}$ [en la que M puede ser $\text{B}(\text{OH})_2$; $\text{B}(\text{OR})_2$ en el que cada R es independientemente H o alquilo C_{1-6} o en el que dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ; un resto de trialkylestaño; o similar] por una reacción de acoplamiento catalizada con metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula 1-4. Los compuestos de Fórmula $\text{R}^2\text{-M}$ están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química. Como alternativa, un compuesto de Fórmula 1-3 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 1-5 [en la que M se define como anteriormente]. Después, puede hacerse reaccionar un compuesto de Fórmula 1-5 con un compuesto de Fórmula $\text{R}^2\text{-Lg}$ [en la que Lg se define como anteriormente] por una reacción de acoplamiento catalizada con metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula $\text{R}^2\text{-Lg}$ están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química. El tipo de reacción empleada depende de la selección de Lg y M. Por ejemplo, cuando Lg es halógeno o triflato y el reactivo $\text{R}^2\text{-M}$ es un ácido borónico o un éster borónico, puede usarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4020-4028]. Como alternativa, cuando Lg es halógeno o triflato y M es trialkylestaño, puede usarse un acoplamiento Stille [V. Farina y col., *Organic Reactions* 1997, 50, 1-652]. Cuando Lg es Br, I o triflato y M es Zn o Mg, puede usarse un acoplamiento Negishi o un acoplamiento Kumada [E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48, 9577-9648; T. Banno y col., *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 288-291]. La retirada del grupo protector de los compuestos de Fórmula 1-4 en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia produce compuestos de Fórmula I.

Esquema 1



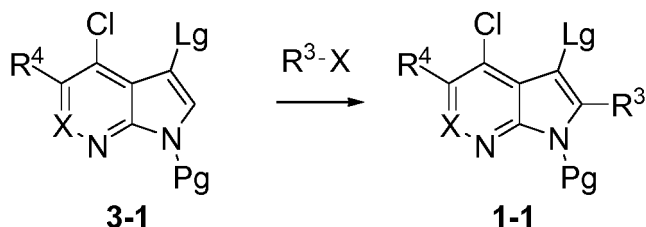
El Esquema 2 también se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula 1a. Con respecto al Esquema 2, los compuestos de Fórmula 1a pueden prepararse utilizando transformaciones químicas análogas a las descritas en el Esquema 1, pero con un orden distinto en las etapas. Un compuesto de Fórmula 1-1 (como el del Esquema 1) puede convertirse en un compuesto de Fórmula 2-1 ya sea directamente o después de conversión a un compuesto de Fórmula 2-2 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Un compuesto de Fórmula 2-1 puede después acoplarse a un compuesto Fórmula 1-2 como en el Esquema 1, para producir un compuesto de Fórmula 1-4. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas a las descritas para la preparación de un compuesto de Fórmula 1-3 en el Esquema 1.

Esquema 2



El esquema 3 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 1-1. Con respecto al Esquema 3, los compuestos de Fórmula 3-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 3-1 puede tratarse con una base fuerte y el intermedio puede posteriormente hacerse reaccionar con un electrófilo para obtener un compuesto de Fórmula 1-1. Los ejemplos de condiciones de reacción adecuadas para la reacción incluyen mezclar un compuesto de Fórmula 3-1 con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente de reacción adecuado, tal como tetrahidrofurano. Esto va seguido de la adición de un electrófilo, tal como un yoduro o bromuro de alquilo. Las temperaturas adecuadas para la reacción anteriormente mencionada están típicamente entre -78 °C y 30 °C. Los tiempos adecuados de reacción típicamente están entre 20 minutos y 48 horas. Un compuesto de Fórmula 1-1 puede convertirse en un compuesto de Fórmula I usando la química descrita en los Esquemas 1 y 2.

Esquema 3

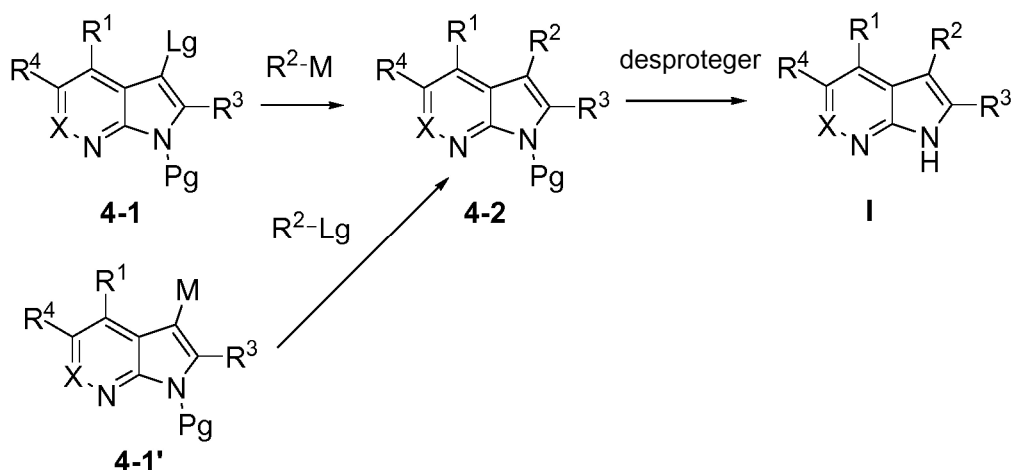


El Esquema 4 se refiere a la preparación de un compuesto de Fórmula I a partir de compuestos de las Fórmulas 4-1 o 4-1'. Para la reacción del compuesto 4-1 con $\text{R}^2\text{-M}$ o 4-1' con $\text{R}^2\text{-Lg}$, Lg es un grupo saliente apropiado, tal como cloro o yodo, Pg es un grupo protector de amina apropiado y M es un metal apropiado, tal como un boronato cuando se emplea un acoplamiento tipo Suzuki. Se conocen en la técnica numerosas variantes de este tipo de acoplamiento, tales como los descritos anteriormente para los Esquemas de reacción 1 y 2, y estos procedimientos pueden emplearse para la conversión del compuesto 4-1 o 4-1' al compuesto 4-2. Después, el compuesto 4-2 puede desprotegerse mediante procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

5

10

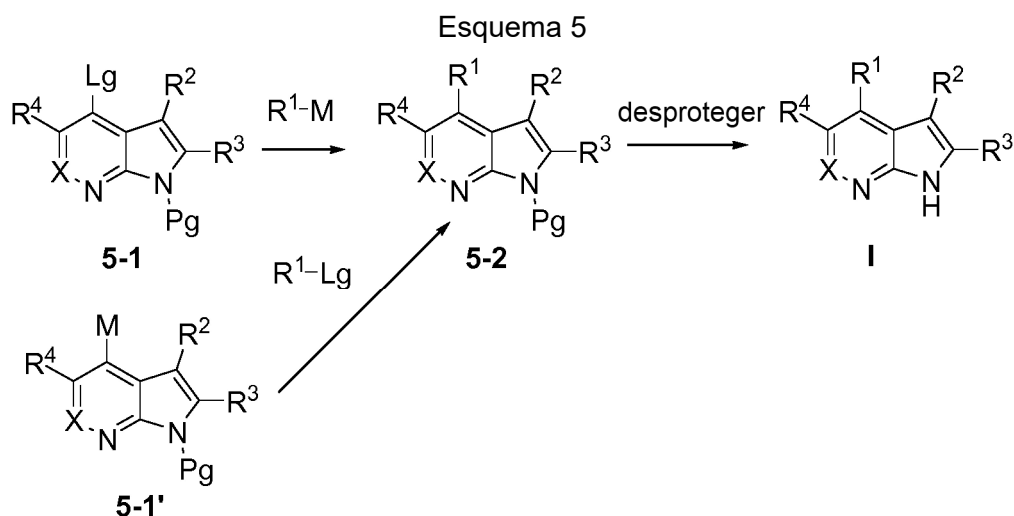
Esquema 4



El Esquema 5 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula I a partir de compuestos de Fórmula 5-1 o 5-1' de manera análoga a la que se describe en el Esquema 4. Para la reacción del compuesto 5-1 con $\text{R}^1\text{-M}$ o 5-1' con $\text{R}^1\text{-Lg}$, Lg es un grupo saliente apropiado, tal como cloro o yodo, Pg es un grupo protector de amina apropiado y M es un metal apropiado, tal como un boronato cuando se emplea un acoplamiento tipo Suzuki. Se conocen en la técnica numerosas variantes de este tipo de acoplamiento, tales como los descritos anteriormente para los Esquemas de reacción 1 y 2, y estos procedimientos pueden emplearse para la conversión del compuesto 5-1 o 5-1' al compuesto 5-2. Después, el compuesto 5-2 puede desprotegerse mediante procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

15

20



Los procedimientos genéricamente descritos en los Esquemas 1-5 no deben interpretarse de una manera limitante. Los expertos en la materia deben entender que la variación en el orden de ciertas etapas y condiciones de reacción puede emplearse para proporcionar compuestos de Fórmula I. Más ejemplos específicos de los procedimientos usados para preparar compuestos de la invención se proporcionan a continuación en los Ejemplos 1-12 y los procedimientos generales A-D, y de la misma manera estos procedimientos tampoco deben ser interpretados por un experto en la materia de una manera limitante.

Procedimientos experimentales

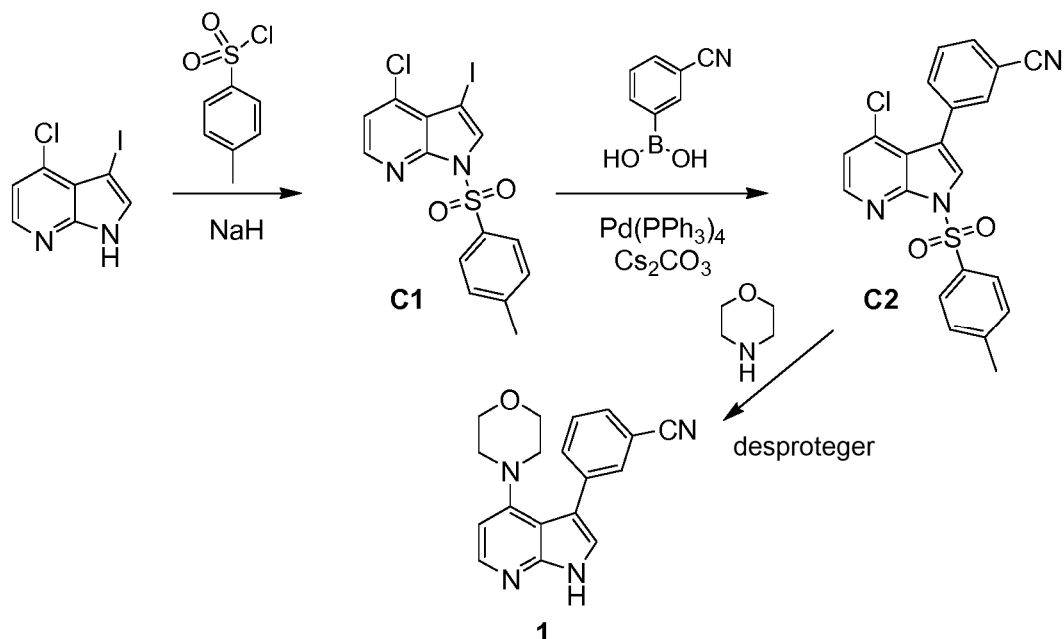
Lo siguiente ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del ámbito de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en dichos Ejemplos, tanto en solitario o junto con otras técnicas conocidas de forma general en la materia.

Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Se usaron de forma general disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional. Se emplearon disolventes anhidros cuando resultó adecuado, por lo general, productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los disolventes disponibles en el mercado se pasaron a través de columnas rellenas con tamices moleculares 4Å, hasta alcanzar los siguientes patrones QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los disolventes se tratan adicionalmente con sodio metálico, hidruro cálcico o tamices moleculares y se destilan justo antes de su uso. De forma general, los productos se secaron al vacío antes de iniciar reacciones posteriores o enviarse para ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se indican tanto para la cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), la ionización química a presión atmosférica (APCI) o el instrumento de cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos en los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados empleados.

Las reacciones que discurrían a través de intermedios detectables fueron seguidas generalmente por CLEM y se permitió que continuaran hasta conversión completa antes de añadir los reactivos posteriores. Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de reacción) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a elaboración en caso preciso. Las purificaciones puede variar entre experimentos: por lo general, los disolventes y las relaciones de disolvente usadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar valores adecuados de R_f o de tiempo de retención.

Ejemplo 1

3-[4-(Morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (1)

**Etapas 1.** Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**C1**).

- 5 Una solución de 4-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió gota a gota a una suspensión a 0 °C de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 2,6 g, 65 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos, después de lo cual se añadió en porciones cloruro de p-toluenesulfonylo (12,4 g, 65,0 mmol) a una velocidad, tal que la temperatura se mantuvo a 5 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3
- 10 horas, momento en el cual se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 25 % al 100 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 8,0 g, 18 mmol, 42 %.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapas 2. Síntesis de 3-[4-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (**C2**).

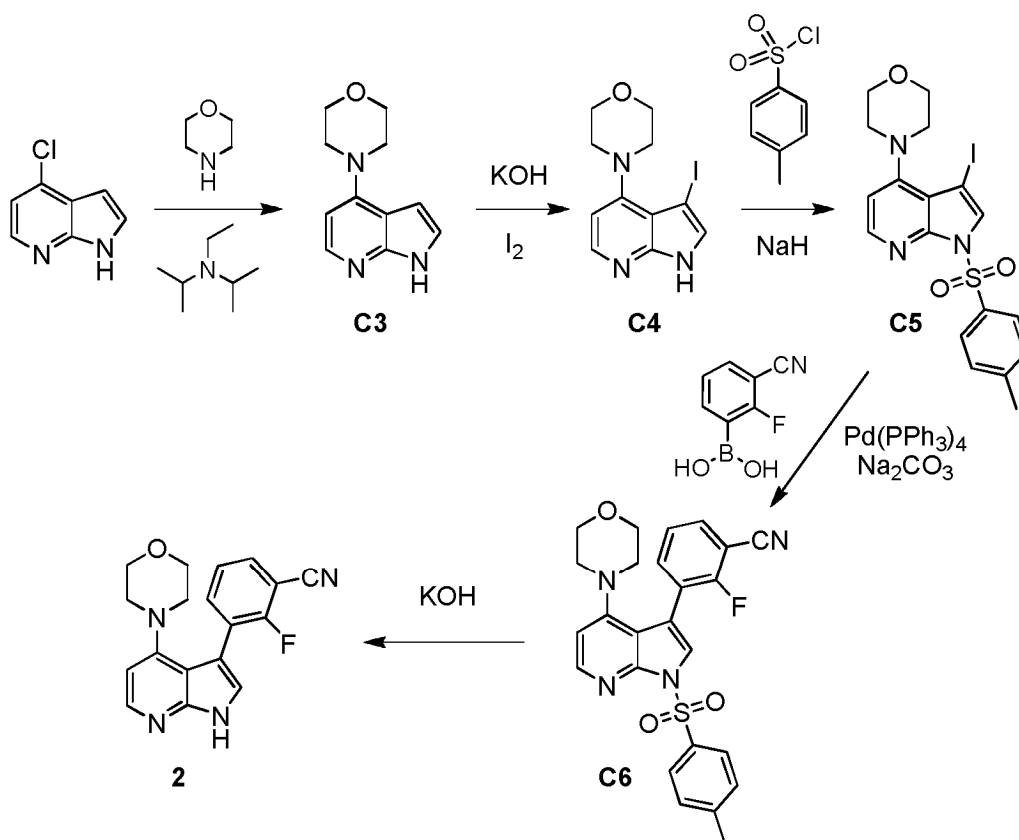
- 20 A una solución en agitación de **C1** (3 g, 7 mmol) y ácido (3-cianofenil)borónico (1 g, 7 mmol) en una mezcla 4:1 de 1,4-dioxano y agua (50 ml) se le añadieron tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,4 g, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (6,8 g, 21 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y después se irradió a 120 °C en un reactor de microondas durante 20 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo.
- 25 Rendimiento: 1,0 g, 2,5 mmol, 36%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,10 (m, 3H), 7,92 (ddd, *J*=7,8, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (ddd, *J*=7,8, 1,5, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (dd a, *J*=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d a, *J*= 8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Etapas 3. Síntesis de 3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (**1**).

- 30 Una mezcla de **C2** (1,0 g, 2,5 mol) y morfolina (15 ml) se irradió a 200 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 μm; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 26 % al 46 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 52 mg,
- 35 0,17 mmol, 7 %. CLEM *m/z* 305,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (s a, 1H), 8,28 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,85 (d a, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d a, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,71 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 3,46-3,53 (m, 4H), 2,93-3,00 (m, 4H).

Ejemplo 2

2-Fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (2)

**Etapa 1.** Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (C3).

- 5 A una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 20 mmol) y morfolina (8,5 g, 98 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (20 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (12,7 g, 98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 horas y después se vertió en agua (150 ml). La suspensión resultante se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,5 g, 17 mmol, 85%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s a, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,74-3,82 (m, 4H), 3,30-3,38 (m, 4H, supuesto; oscurecido parcialmente por el pico de agua).

Etapa 2. Síntesis de 3-yodo-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (C4).

- 15 A una solución a 0 °C de C3 (3,5 g, 17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) se le añadieron hidróxido potásico (2,4 g, 43 mmol) y yodo (4,36 g, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después de lo cual se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml); la suspensión resultante se recogió por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,9 g, 12 mmol, 71 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,00 (s a, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 4H).

Etapa 3. Síntesis de 3-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (C5).

- 20 A una suspensión de C4 (13,0 g, 39,5 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 2,37 g, 59,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonyl (8,3 g, 44 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso (0,5 M, 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La recrystalización en diclorometano proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 12 g, 25 mmol, 63%. CLEM *m/z* 483,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,29 (d a, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,95-4,01 (m, 4H), 3,10-3,17 (m, 4H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 2-fluoro-3-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (C6).

A una solución de **C5** (500 mg, 1,03 mmol) y ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (206 mg, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (120 mg, 0,104 mmol) y carbonato sódico (220 mg, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces, después se colocó en un tubo cerrado herméticamente y se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 40 minutos.

5 Después de diluirse con agua (30 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 15 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo, que se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0,30 g, $\leq 0,63$ mmol. CLEM m/z 477,0 $[M+H]^+$.

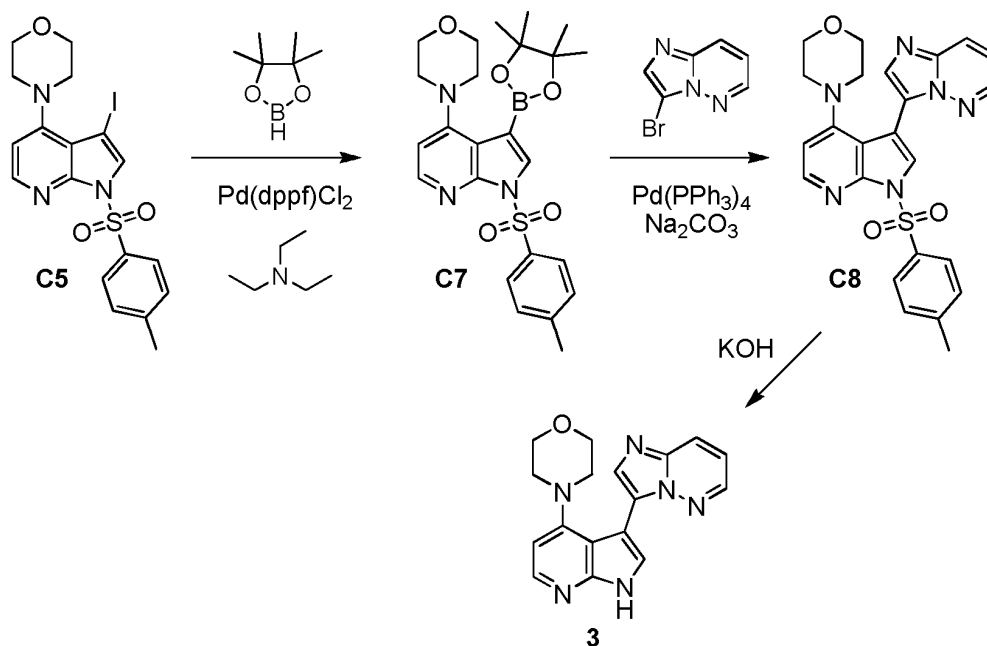
10 Etapa 5. Síntesis de 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (**2**).

Se añadió hidróxido potásico (233 mg, 4,15 mmol) a una solución de **C6** (de la etapa previa, 0,30 g, $\leq 0,63$ mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 37 % al 57 %), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 18,4 mg, 57,1 μ mol, 6 % en dos etapas. CLEM m/z 323,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s a, 1H), 8,16 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,22-3,29 (m, 4H), 2,75-2,81 (m, 4H).

15

Ejemplo 3

3-[4-(Morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazina (**3**)



20 Etapa 1. Síntesis de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**C7**).

Se añadieron complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II), diclorometano (84 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (418 mg, 4,13 mmol) a una solución de **C5** (0,50 g, 1,0 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (530 mg, 4,14 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces, después se colocó en un tubo cerrado herméticamente y se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de la dilución con agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 0,45 g, 0,93 mmol, 93%. CLEM m/z 483,8 $[M+H]^+$.

25

30

Etapa 2. Síntesis de 3-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazina (**C8**).

Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (64 mg, 55 μ mol) y carbonato sódico (118 mg, 1,11 mmol) a una solución de 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (110 mg, 0,555 mmol) y **C7** (295 mg, 0,610 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces, después se colocó en un

35

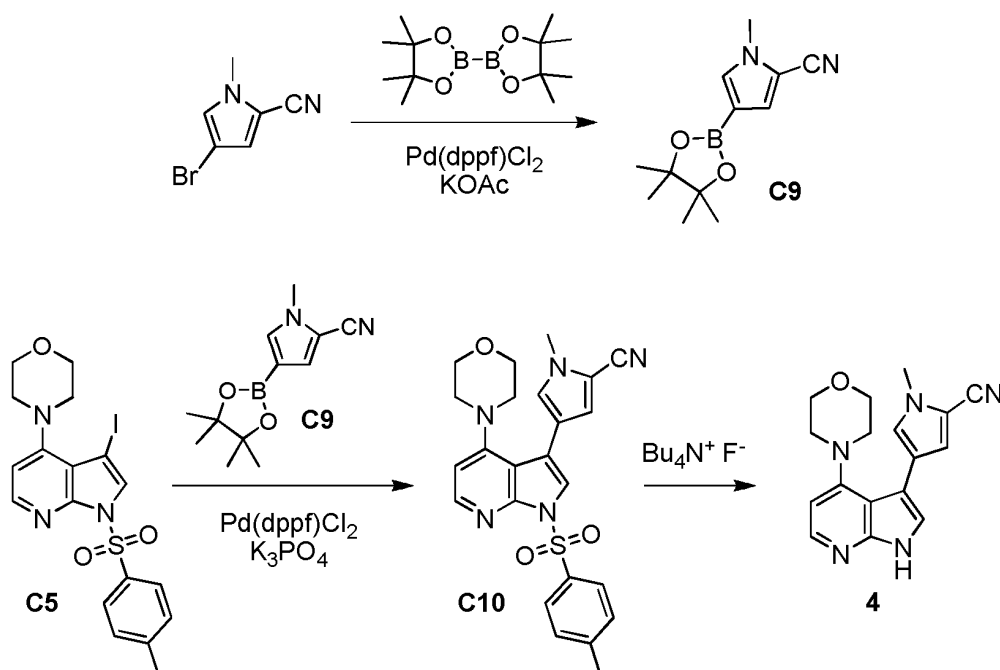
5 tubo cerrado herméticamente y se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 120 mg, 253 μmol, 46%. CLEM m/z 475,1 $[M+H]^+$.

Etapas 3. Síntesis de 3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazina (**3**).

10 A una solución de **C8** (120 mg, 253 μmol) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido potásico (71 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 18% al 38%), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 55,2 mg, 172 μmol, 68 %. CLEM m/z 321,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s muy a, 1H), 8,48 (dd, $J=4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=9,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,23 (dd, $J=9,3, 4,3$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,96-3,04 (m, 4H), 2,70-2,77 (m, 4H).

Ejemplo 4

15 1-Metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**4**)



Etapas 1. Síntesis de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**C9**).

20 A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (5,5 g, 30 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (11,3 g, 44,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,1 g, 2,9 mmol) y acetato potásico (5,7 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se vertió con nitrógeno tres veces y después se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 3 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 3,0 g, 13 mmol, 43%. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (d a, $J=1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

Etapas 2. Síntesis de 1-metil-4-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**C10**).

30 A una solución de **C5** (2,0 g, 4,1 mmol) y **C9** (1,15 g, 4,95 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) y agua (8 ml) se le añadieron fosfato potásico (2,63 g, 12,4 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), diclorometano (135 mg, 0,165 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se vertió con nitrógeno tres veces y después se calentó a 70 °C durante 2 horas, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; la recristalización del residuo de acetato

35

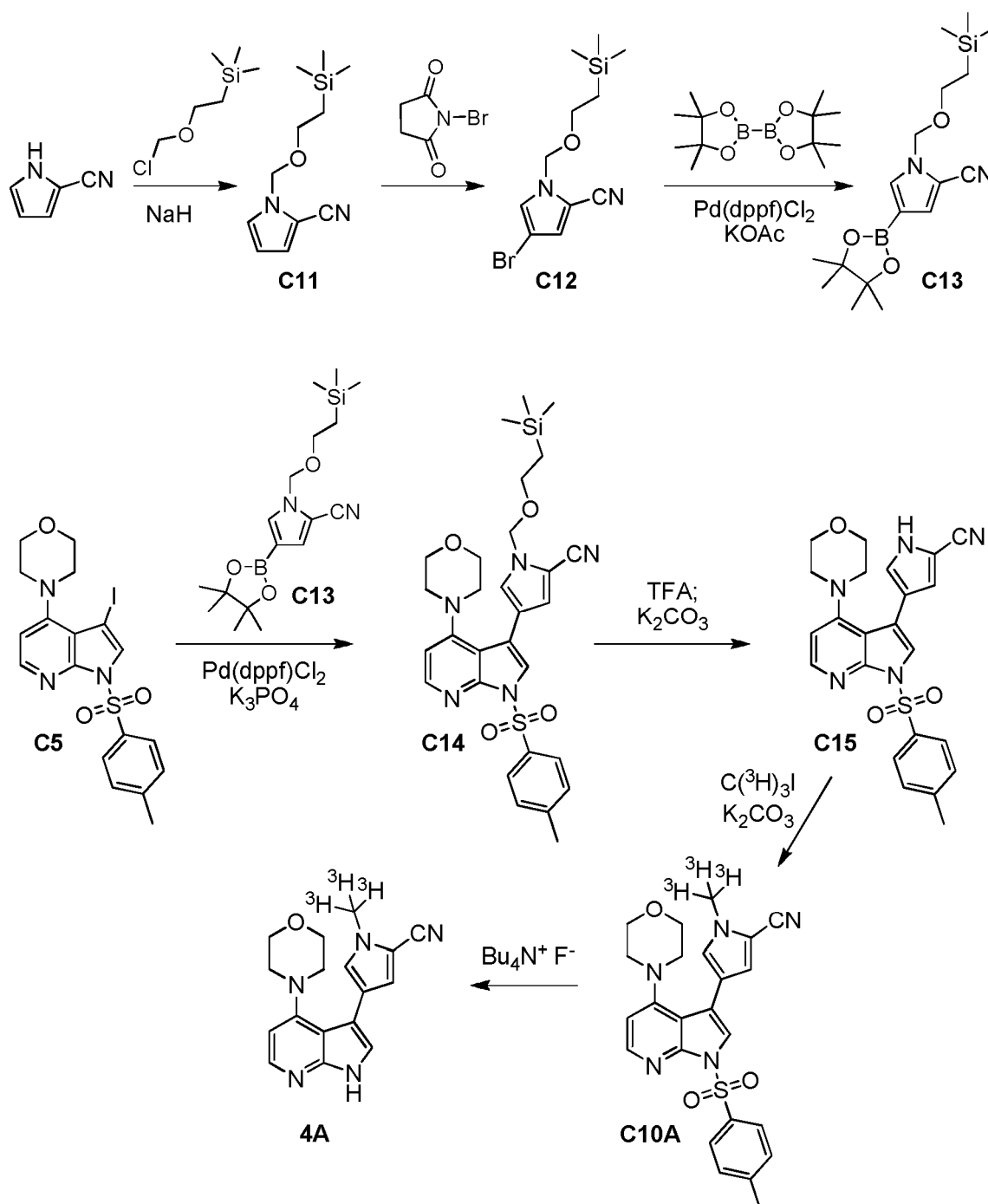
de etilo proporcionó el producto en forma de un sólido de color rojo. Rendimiento: 1,6 g, 3,5 mmol, 85%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,10 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (d a, *J*=8 Hz, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54-3,59 (m, 4H), 2,91-2,96 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

5 **Etapa 3.** Síntesis de 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**4**).

A una solución de **C10** (8,0 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (13,6 g, 52,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a un pH de 10 y se filtró; la torta de filtro se lavó con agua para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 4,00 g, 13,0 mmol, 76%. CLEM *m/z* 307,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (s a, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,52-3,61 (m, 4H), 2,85-2,94 (m, 4H).

Ejemplo 4A

1-(³H₃)Metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**4A**)



Etapa 1. Síntesis de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (C11).

Una solución de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (10,0 g, 109 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a 0 °C y se trató en porciones con hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 6,3 g, 160 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (27,0 g, 162 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 20 g, 90 mmol, 83%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (dd, J=2,8, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=3,9, 1,6 Hz, 1H), 6,25 (dd, J=3,9, 2,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 0,89-0,96 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (C12).

A una solución de C11 (10 g, 45 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (8,8 g, 49

mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la retirada del disolvente al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 6,0 g, 20 mmol, 44%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 0,89-0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**C13**).

El compuesto **C12** se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis del **C9** en el Ejemplo 4. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,5 g, 7,2 mmol, 42%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,50-3,56 (m, 2H), 1,32 (s, 12H), 0,89-0,95 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de 4-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**C14**).

Se hizo reaccionar al compuesto **C13** con **C5** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **C10** en el Ejemplo 4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 500 mg, 0,87 mmol, 35%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 4H), 2,92-2,96 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 0,96-1,02 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Etapa 5. Síntesis de 4-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**C15**).

Una solución de **C14** (1,5 g, 2,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermedio de hidroximetilo en bruto (1,24 g) en forma de un aceite de color amarillo; este se disolvió en acetonitrilo (5 ml), se trató con carbonato potásico sólido hasta que el pH fue más grande de 12 y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se hubo filtrado, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se agitó en una mezcla 1:1 de éter de petróleo y acetato de etilo durante 18 horas. La recolección del material resultante por filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 800 mg, 1,8 mmol, 69%. CLEM *m/z* 448,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,99 (d a, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,40 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,18-7,19 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 6. Síntesis de 1-(³H₃)metil-4-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**C10A**).

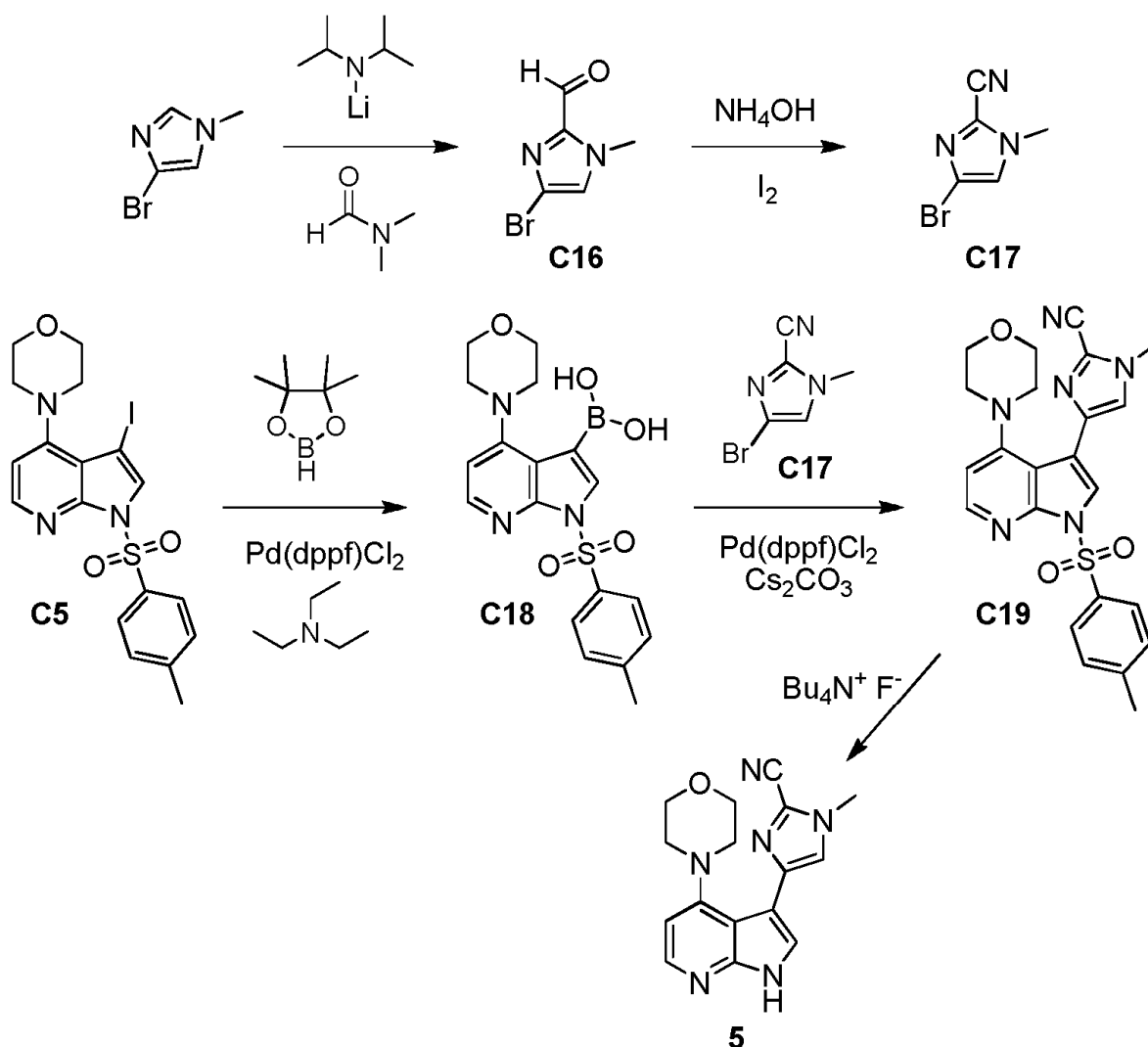
A una solución de **C15** (10 mg, 22 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) se le añadió carbonato potásico (12 mg, 87 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se inyectó en ³H₃-yodometano (500 mCi) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (3 ml), los volátiles se retiraron y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (10 ml). El análisis a través de HPLC de fase inversa (Columna: Advanced Chromatography Technologies, ACE analytical C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 5 % al 100 % durante 15 minutos) indicó que el producto deseado estaba presente. Tiempo de retención: 8 minutos. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 23 %.

Etapa 7. Síntesis de 1-(³H₃)metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**4A**).

A una solución de **C10A** en bruto (de la etapa previa, 480 mCi) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (5 mg, 19 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se ajustó a pH 10 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). EL análisis por HPLC del material en bruto mostró una conversión al producto de aproximadamente el 24 % (Columna: Advanced Chromatography Technologies, ACE analytical C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 5 % al 100 % durante 15 minutos). Tiempo de retención: 10,23 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Advanced Chromatography Technologies, ACE-5 C18 Semi-prep, 250 x 10 mm, 10 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 5 % al 100 % durante 50 min), tiempo de retención: 42 minutos. Las fracciones puras se juntaron y se concentraron al vacío; el producto se reconstituyó en etanol. Rendimiento = 23 mCi; Pureza radioquímica: >97 %; Actividad específica por EM: 83,99 Ci/mmol. La coinyección con **4** dio un pico único por HPLC. CLEM *m/z* 314,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

1-Metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo (5)



Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (C16).

Se añadió diisopropilamida de litio (solución 2 M en heptano / tetrahidrofurano / etilbenceno, 24 ml, 48 mmol) a una solución a -10 °C de 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (7,0 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml). Después de 1 hora, se añadió *N,N*-dimetilformamida (4,8 g, 66 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más. Después se añadió una solución acuosa saturada de ácido cítrico (50 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 7,0 g, 37 mmol, 86%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

10 **Etapa 2.** Síntesis de 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo (C17).

Una solución de C16 (7,0 g, 37 mmol) y yodo (12,1 g, 47,7 mmol) en hidróxido de amonio acuoso (100 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de sulfito sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 40 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 4,0 g, 22 mmol, 59%. CLEM m/z 185,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido {1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}borónico (C18).

20 El compuesto C17 se convirtió en el producto en nueve lotes, usando el procedimiento descrito para la síntesis del C7 en el Ejemplo 3. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,5 g, 6,2 mmol, 33%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (s, 2H), 8,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d a, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,75-3,82 (m, 4H), 2,98-3,05 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

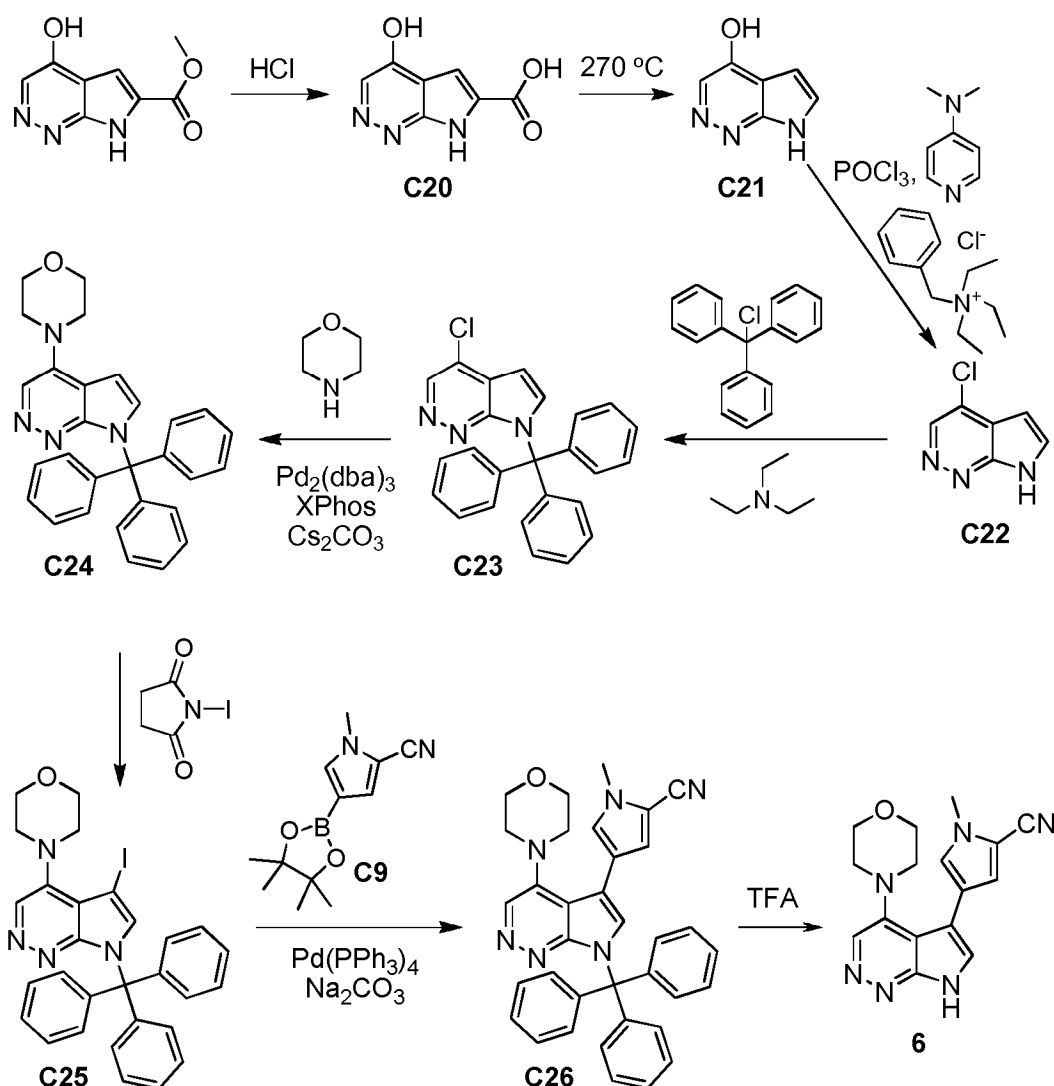
Etapa 4. Síntesis de 1-metil-4-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo (**C19**).

5 El compuesto **C17** (580 mg, 3,12 mmol), carbonato de cesio (2,4 g, 7,4 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (271 mg, 0,370 mmol) se añadieron a una solución de **C18** (1,5 g, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces, se agitó durante 3 horas a 100 °C y se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,0 g, 2,2 mmol, 59%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,09 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (d a, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,59-3,64 (m, 4H), 2,94-2,99 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo (**5**).

15 El compuesto **C19** (1,0 g, 2,2 mmol) se mezcló con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 6,5 ml, 6,5 mmol) y se calentó a 50 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (6,5 ml), se ajustó a un pH de 8 con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1,20 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 570 mg, 1,85 mmol, 84%. CLEM *m/z* 308,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,85 (s a, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56-3,64 (m, 4H), 2,86-2,94 (m, 4H).

20

Ejemplo 61-Metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-5-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**6**)**Etapla 1.** Síntesis de ácido 4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-c]piridazina-6-carboxílico (**C20**).

- 5 Una solución de 4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-c]piridazina-6-carboxilato de metilo (que puede prepararse usando el procedimiento descrito por Y. S. Babu y col., Sol. Int. PCT WO 2011/031554, marzo 17, 2011) (35 g, 0,18 mol) en ácido clorhídrico acuoso (6 M, 350 ml) se calentó a 120 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color gris. Rendimiento: 28,0 g, 0,156 mol, 87%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,63 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H).

10 **Etapla 2.** Síntesis de 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-4-ol (**C21**).

- Se calentó 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno (sulfolano, 50 ml) a 270 °C. El compuesto **C20** (13,0 g, 72,6 mmol) se añadió en porciones al disolvente caliente; la mezcla de reacción se mantuvo a 270 °C durante 15 minutos, después se enfrió inmediatamente a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 1 % al 17 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 7,5 g, 56 mmol, 77%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Etapla 3. Síntesis de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-c]piridazina (**C22**).

- Se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (21,6 g, 177 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (40,0 g, 176 mmol) y oxocloruro de fósforo (160 g, 1,04 mol) a una suspensión de **C21** (16,0 g, 118 mmol) en acetonitrilo (240 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después se vertió en agua enfriada con hielo y se ajustó a un pH de 7 - 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con

acetato de etilo (6 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color gris. Rendimiento: 9,5 g, 62 mmol, 53%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,04 (dd, *J*=3,3, 2,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=3,3, 1,6 Hz, 1H).

5 Etapa 4. Síntesis de 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazina (**C23**).

10 A una solución de **C22** (1,0 g, 6,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron trietilamina (990 mg, 9,8 mmol) y cloruro de trifenilmetilo (cloruro de tritilo, 3,6 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 17% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,3 g, 3,3 mmol, 51 %.

Etapa 5. Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazina (**C24**).

15 A una mezcla de **C23** (1,5 g, 3,8 mmol), morfolina (645 mg, 7,40 mmol) y carbonato de cesio (2,5 g, 7,7 mmol) en *tert*-butanol (60 ml) se le añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (XPhos, 181 mg, 0,380 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (347 mg, 0,379 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, después se calentó a 125 °C durante 18 horas. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,0 g, 2,2 mmol, 58%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 15H), 6,44 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,89-3,93 (m, 4H), 3,49-3,54 (m, 4H).

Etapa 6. Síntesis de 5-yodo-4-(morfolin-4-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazina (**C25**).

25 A una solución de **C24** (500 mg, 1,12 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (1,25 g, 4,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 200 mg, 0,35 mmol, 31%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 15H), 3,97-4,02 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 4H).

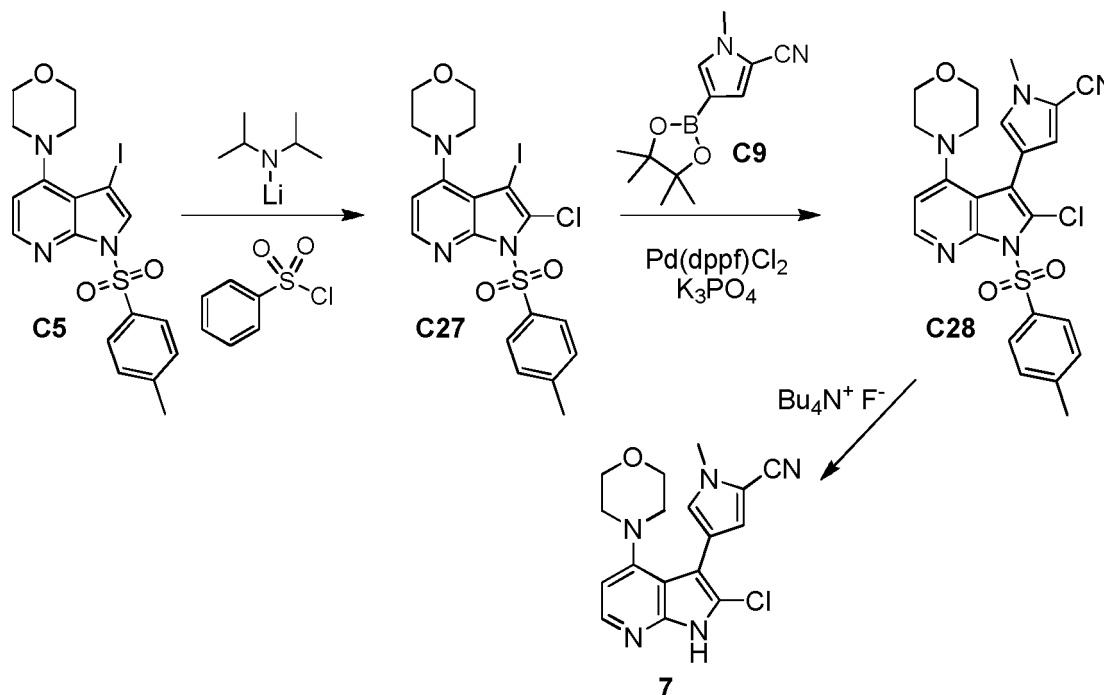
30 Etapa 7. Síntesis de 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**C26**).

La reacción de **C25** con **C9** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del **C6** en el Ejemplo 2. En este caso, la purificación se llevó a cabo a través de cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: 1:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo, que se llevó directamente a la siguiente etapa. Rendimiento: 90 mg, 0,16 mmol, 31 %. CLEM *m/z* 551,3 [M+H]⁺.

35 Etapa 8. Síntesis de 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**6**).

40 Una mezcla de **C26** (90 mg, 0,16 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 - 6 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 20 % al 44 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 6,6 mg, 21 μmol, 13%. CLEM *m/z* 309,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,59-3,64 (m, 4H), 2,99-3,04 (m, 4H).

45

Ejemplo 74-[2-Cloro-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**7**)**Etapa 1.** Síntesis de 2-cloro-3-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**C27**).

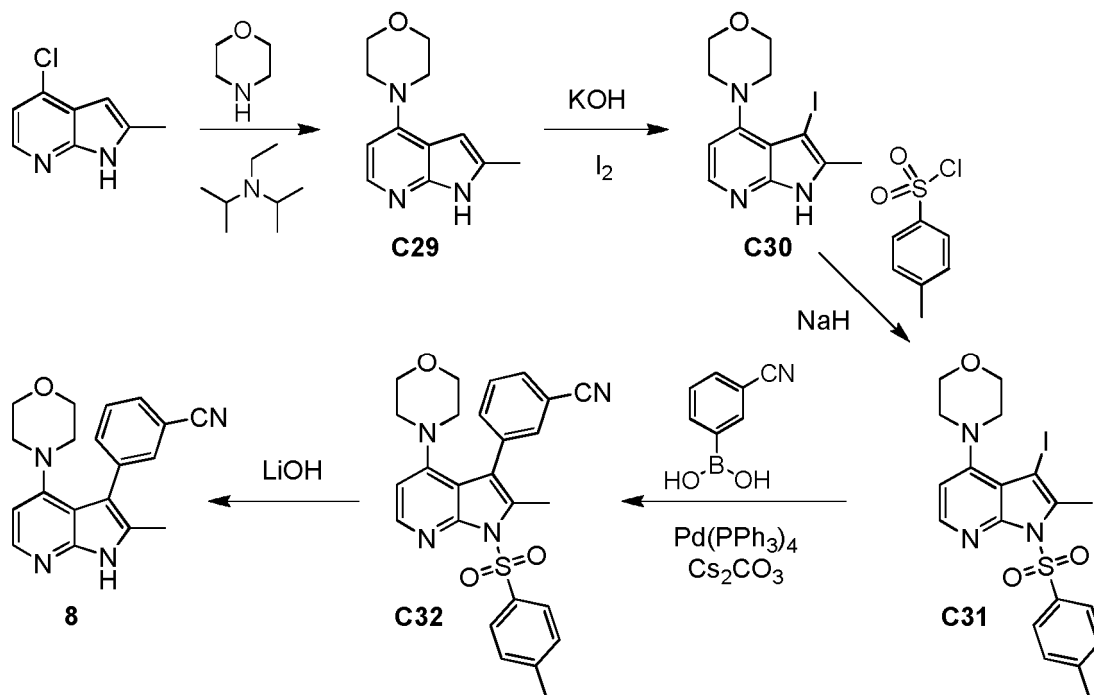
- 5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de diisopropilamina (60 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió una solución de *n*-butillitio (solución 2,5 M, 240 μl , 0,60 mmol), seguido de una solución de **C5** (200 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, después de lo cual se introdujo gota a gota cloruro de bencenosulfonyl (100 mg, 0,57 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después de inactivarse con agua (80 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5% al 50% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 100 mg, 0,19 mmol, 46%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,11 (d a, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (d a, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,95-4,01 (m, 4H), 3,07-3,17 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[2-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**C28**).

- El compuesto **C27** (100 mg, 0,19 mmol) se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C10** en el Ejemplo 4. En este caso, la purificación se efectuó por cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo). El producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo (50 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 50 mg, $\leq 0,10$ mmol, $\leq 53\%$.

Etapa 3. Síntesis de 4-[2-cloro-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**7**).

- Una solución de **C28** (de la etapa previa, 50 mg, $\leq 0,10$ mmol) en fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 3 ml, 3 mmol) se agitó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: 1:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) y después por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm ; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 17 % al 37 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,0 mg, 12 μmol , 6 % en 2 etapas. CLEM m/z 341,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,4-3,46 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de agua), 2,81-2,87 (m, 4H).

Ejemplo 83-[2-Metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo, sal trifluoroacetato (**8**)**Etapas 1.** Síntesis de 2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**C29**).

- 5 Se añadieron morfolina (1,0 g, 11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 ml) a una mezcla de 4-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,0 g, 6,0 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 3 horas en un reactor de microondas, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,0 g, 4,6 mmol, 77 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s a, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,15-6,17 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 4H), 3,26-3,31 (m, 4H), 2,33 (s a, 3H).

Etapas 2. Síntesis de 3-yodo-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**C30**).

- 15 A una mezcla a -20 °C de **C29** (1,0 g, 4,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidróxido potásico (770 mg, 13,7 mmol). Se introdujo una solución de yodo (1,2 g, 4,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 3 horas, después se vertió en agua enfriada con hielo. El producto, un sólido de color blanco, se aisló por filtración. Rendimiento: 0,70 g, 2,0 mmol, 43%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s a, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,84-3,92 (m, 4H), 3,02-3,11 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Etapas 3. Síntesis de 3-yodo-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**C31**).

- 20 Se añadió una solución de **C30** (6,0 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) de una manera gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,4 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos más, después de lo cual se añadió en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonylo (4,0 g, 21 mmol), a una velocidad que mantenía la temperatura de reacción a aproximadamente 5 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a 10 °C durante 5 horas, momento en el cual se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,5 l) y acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 3:1 éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,91 g, 7,86 mmol, 46%. CLEM *m/z* 498,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,82-3,87 (m, 4H), 2,98-3,04 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Etapas 4. Síntesis de 3-[2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo (**C32**).

El compuesto **C31** (100 mg, 0,20 mmol) se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C2** en el Ejemplo 1. En este caso, el producto en bruto, un sólido de color amarillo, se usó directamente en la

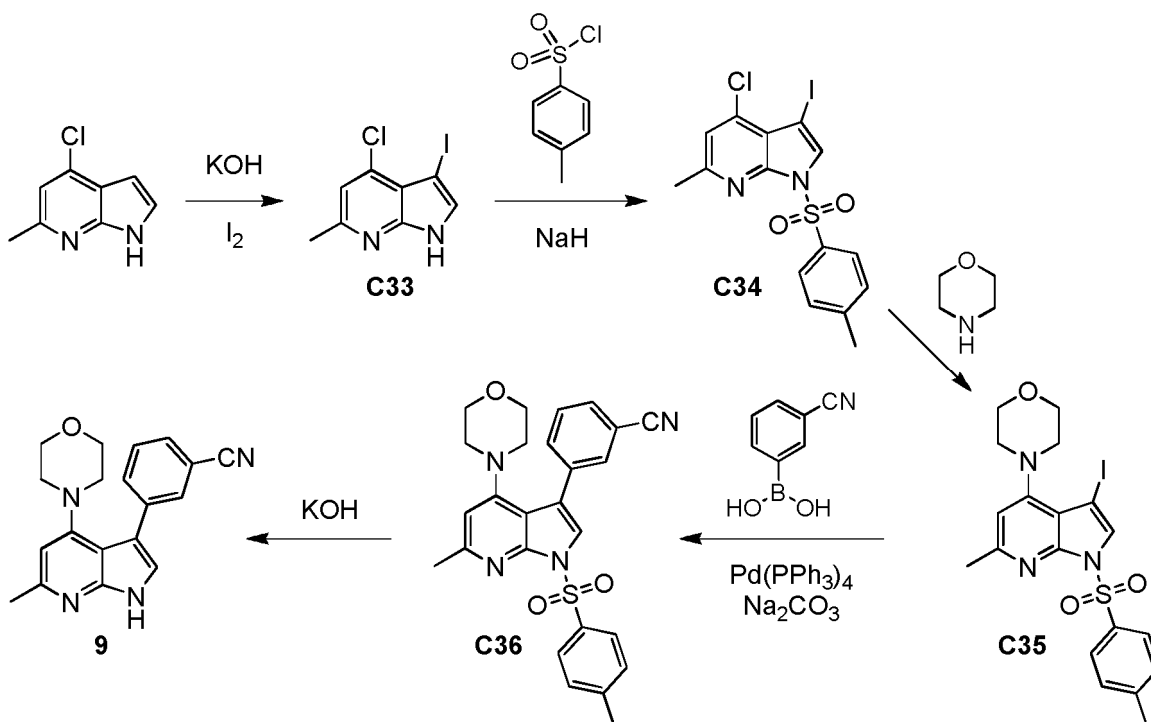
siguiente etapa.

Etapa 5. Síntesis de 3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo, sal trifluoroacetato (**8**).

A una solución en agitación de **C32** (de la etapa previa, $\leq 0,20$ mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió hidróxido potásico (28 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La purificación a través de HPLC de fase inversa (Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μ m; Fase móvil A: agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10% al 30%) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,0 mg, 9,2 μ mol, 5% en 2 etapas. CLEM m/z 319,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), picos característicos: δ 11,80 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,64 (dd, J =8,0, 7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,72-2,77 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 9

3-[6-Metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (**9**)



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**C33**).

A una suspensión a 0 °C de 4-cloro-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,7 g, 10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidróxido potásico (1,14 g, 20,3 mmol), seguido de yodo (2,54 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, después de lo cual se diluyó con agua y se filtró, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,6 g, 5,5 mmol, 55%. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**C34**).

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 438 mg, 11,0 mmol) a una suspensión a 0 °C de **C33** (1,6 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 20 minutos, se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonyl (1,56 g, 8,18 mmol) a 0 °C a la mezcla de reacción; después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,28 g, 2,87 mmol, 52%.

Etapa 3. Síntesis de 3-yodo-6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**C35**).

Se hizo reaccionar al compuesto **C34** con morfolina usando el procedimiento descrito para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 600 mg, 1,2 mmol, 42%. CLEM m/z 498,1 [M+H]⁺.

Etapa 4. Síntesis de 3-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (C36).

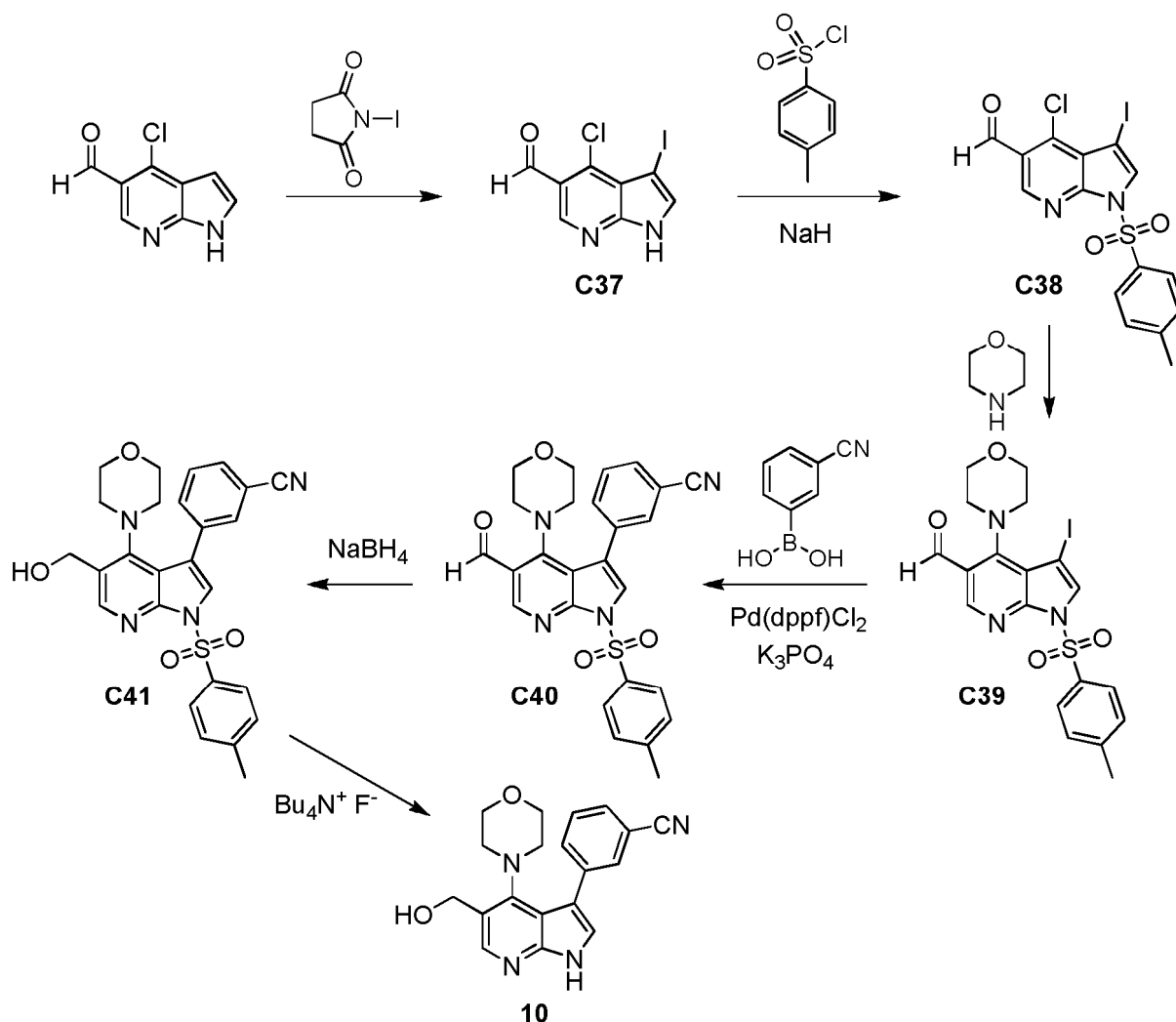
Se hizo reaccionar al compuesto **C35** con ácido (3-cianofenil)borónico usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 2. En este caso la purificación se llevó a cabo a través de la cromatografía de capa fina preparativa, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 50 mg, 0,11 mmol, 55%. CLEM m/z 473,2 $[M+H]^+$.

5

Etapa 5. Síntesis de 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (9).

A una solución de **C36** (50 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió hidróxido potásico (12 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 4 horas, después se filtró y se concentró a presión reducida. La HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 μ m; Fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 28% al 48%) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,0 mg, 22 μ mol, 20%. CLEM m/z 319,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,8 (s, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,53 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,47-3,53 (m, 4H), 2,92-2,97 (m, 4H), 2,65 (s, 3H).

10

Ejemplo 10**15 3-[5-(Hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo (10)****Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (C37).**

Una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (1,59 g, 8,80 mmol) y N-yodosuccinimida (97 %, 2,14 g, 9,23 mmol) en diclorometano (30 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de sulfato sódico (1 M, 70 ml), se concentró al vacío para retirar diclorometano y se diluyó con acetona (40 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 2,5 g, 8,16 mmol, 93%. CLEM m/z 306,9, 308,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

20

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehído (**C38**).

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 384 mg, 9,60 mmol) en una porción única a una solución de **C37** (2,45 g, 7,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). Después de 5 minutos, se introdujo cloruro de *p*-toluenosulfonilo (98 %, 1,71 g, 8,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió agua (175 ml) y se continuó agitando durante 10 minutos. El producto, un sólido de color blanquecino, se recogió por filtración y se lavó con agua. Rendimiento: 3,20 g, 6,95 mmol, 87%. CLEM *m/z* 461,0, 463,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,10 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,33 (d a, *J* = 8 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 3-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehído (**C39**).

Se añadió morfolina (1,5 ml, 17 mmol) a una suspensión de **C38** (1,00 g, 2,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la solución resultante se calentó a 75 °C durante 1 hora. Se introdujo morfolina adicional (1 ml) y se continuó calentando a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con agua. Después de la mezcla se hubiese agitado durante 10 minutos, el sólido se recogió por filtración, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 40 % en heptano). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 250 mg, 0,489 mmol, 22%. Posteriormente se determinó que la fuente de calor puede haber fallado en el curso de este experimento. CLEM *m/z* 512,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,33 (d a, *J* = 8 Hz, 2H), 4,00-4,05 (m, 4H), 3,34-3,39 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 3-[5-formil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo (**C40**).

Una mezcla de **C39** (216 mg, 0,422 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), diclorometano (17,1 mg, 20,9 μmol) y fosfato potásico (271 mg, 1,28 mmol) se sometió a tres ciclos de vacío / carga de nitrógeno. Se añadieron 2-metil-tetrahydrofurano (4 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se sometió de nuevo a tres ciclos de vacío / carga de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se hubiera calentado a 65 °C durante 1,5 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 40 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido pegajoso de color blanco. Rendimiento: 133 mg, 0,273 mmol, 65%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,60 (dd, *J*=7,7, 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d a, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,26-3,30 (m, 4H), 3,04-3,09 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

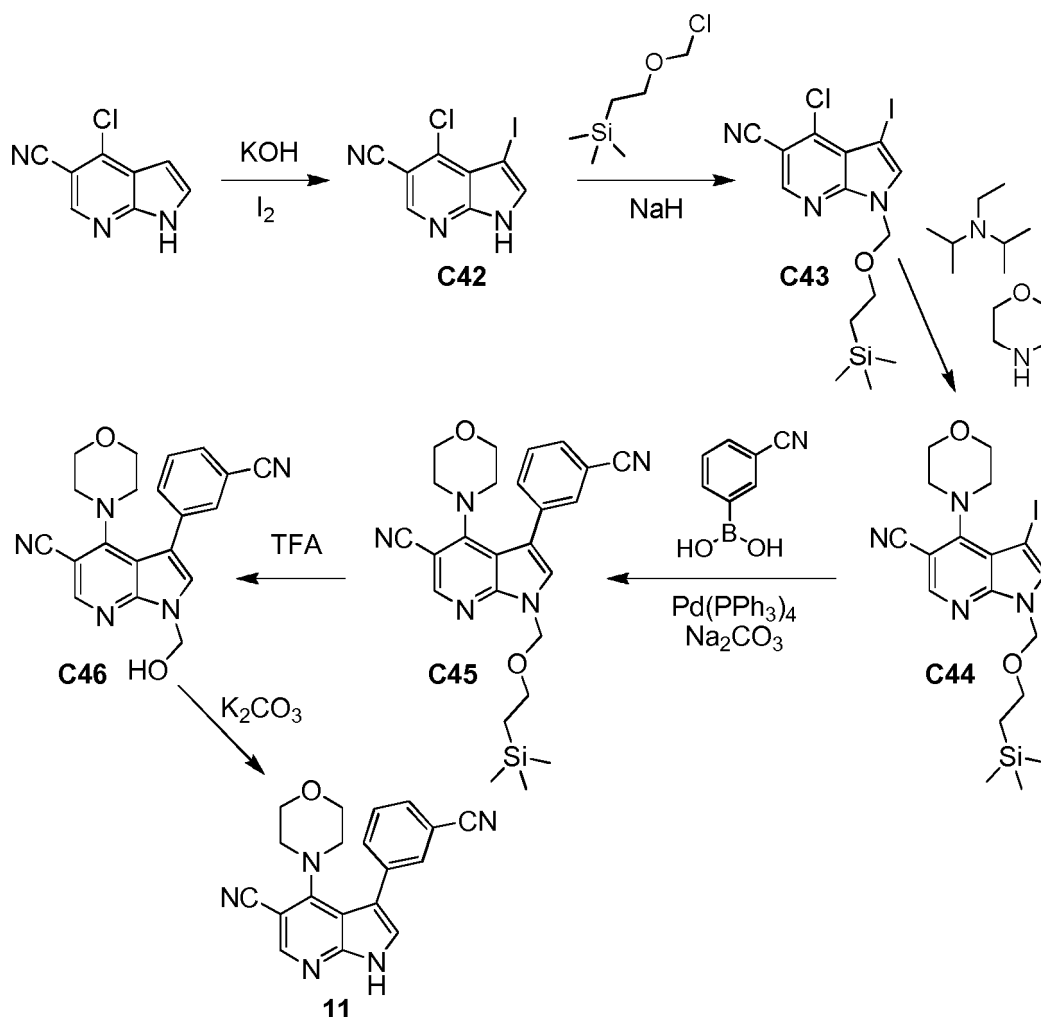
Etapa 5. Síntesis de 3-[5-(hidroximetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo (**C41**).

A una suspensión de **C40** (14 mg, 29 μmol) en metanol (1 ml) se le añadió borohidruro sódico (90 %, 1,2 mg, 29 μmol) en una porción única. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después de lo cual se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y se filtró, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (17 mg). Según el análisis mediante RMN ¹H, este material consistía aproximadamente en una mezcla 2:1 del producto y del material de partida; este se cogió directamente en la siguiente etapa. CLEM *m/z* 489,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos del producto: δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (d a, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 6. Síntesis de 3-[5-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo (**10**).

El compuesto **C41** (de la etapa precedente, 17 mg, <29 μmol) se combinó con fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahydrofurano, 0,2 ml, 0,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5 % al 100 %) proporcionó el producto. Rendimiento: 1,75 mg, 5,23 μmol, 18% en 2 etapas. CLEM *m/z* 335,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, *J*=1,6, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (ddd, *J*=7,8, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd a, *J*=7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,13-3,20 (m, 4H), 3,04-3,10 (m, 4H).

50

Ejemplo 113-(3-Cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**11**)**Etapa 1.** Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**C42**).

- 5 Se añadieron hidróxido de potasio (0,63 g, 11 mmol) y yodo (2,15 g, 8,47 mmol) a una suspensión de 0 °C de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (1,0 g, 5,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1,1 g, 3,6 mmol, 64%. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).
- 10

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**C43**).

- 15 Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 290 mg, 7,2 mmol) a una suspensión a 0 °C de **C42** (1,1 g, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,90 g, 5,4 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después de diluirse con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto en forma de un sólido de color rojo. Según el análisis mediante RMN ^1H , este material estaba contaminado con impurezas externas que contenían 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Se cogieron directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 1,0 g, <2,3 mmol, <64 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), solo picos del producto: δ 8,52 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 0,89-0,95 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).
- 20

Etapa 3. Síntesis de 3-yodo-4-(morfolin-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**C44**).

Se añadió morfolina (0,40 g, 4,6 mmol) a una solución de **C43** (de la etapa previa, 1,0 g, <2,3 mmol) en *n*-butanol (6 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas, tras lo cual se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 700 mg, 1,4 mmol, 39% en dos etapas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,02-4,08 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 2H), 0,88-0,96 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapas 4. Síntesis de 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**C45**).

Se hizo reaccionar al compuesto **C44** con ácido (3-cianofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 2. En este caso, la purificación se llevó a cabo por cromatografía de capa fina preparativa, proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 150 mg, 0,326 mmol, 79%. CLEM *m/z* 460,2 [M+H]⁺.

Etapas 5. Síntesis de 3-(3-cianofenil)-1-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**C46**).

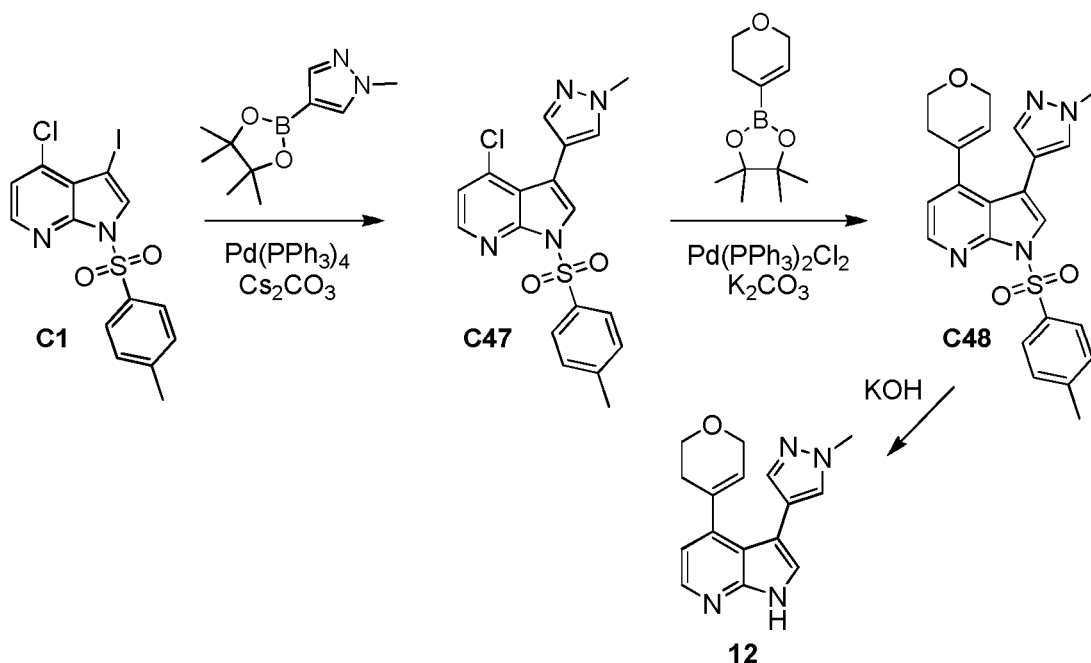
Se disolvió el compuesto **C45** (150 mg, 0,326 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró al vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo (110 mg); este se usó directamente en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

Etapas 6. Síntesis de 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**11**).

El compuesto **C46** (de la etapa previa, 110 mg, ≤0,326 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml); se añadió carbonato potásico sólido para ajustar el pH a >12 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Fase móvil A: amoniaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 28% al 48%) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 67 mg, 0,20 mmol, 61% en 2 etapas. CLEM *m/z* 330,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,76 (dd, *J*=1,5, 1,4 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, *J*=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,37 (s, 8H).

Ejemplo 12

4-(3,6-Dihidro-2*H*-piran-4-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**12**)



Etapas 1. Síntesis de 4-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**C47**).

Este experimento se llevó a cabo en 12 lotes. Se hizo reaccionar al compuesto **C1** con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C2** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 6,1 g, 16 mmol, 58%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,10 (d a, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d a, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**C48**).

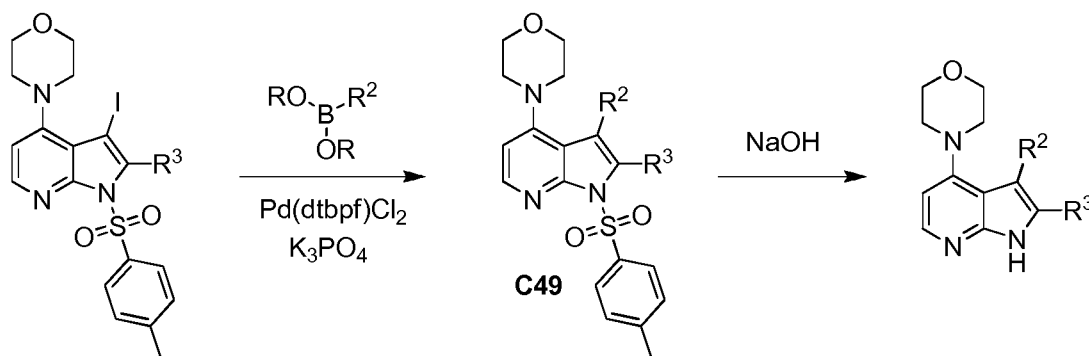
Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (36,7 mg, 52,3 μmol) y carbonato potásico (143 mg, 1,03 mmol) a una solución de **C47** (200 mg, 0,517 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (109 mg, 0,519 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, después se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: 1:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 50 mg, 0,12 mmol, 23%. CLEM m/z 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**12**).

A una solución de **C48** (100 mg, 0,23 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió hidróxido potásico (26 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, después se concentró al vacío. La purificación a través de HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm ; Fase móvil A: amoniaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 16 % al 36 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 mg, 0,12 mmol, 52%. CLEM m/z 281,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,65-5,68 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H).

Procedimiento A

Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridinas 3-sustituidas a través de reacción de Suzuki

**Etapa 1.** Síntesis de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridinas 3-sustituidas (**C49**).

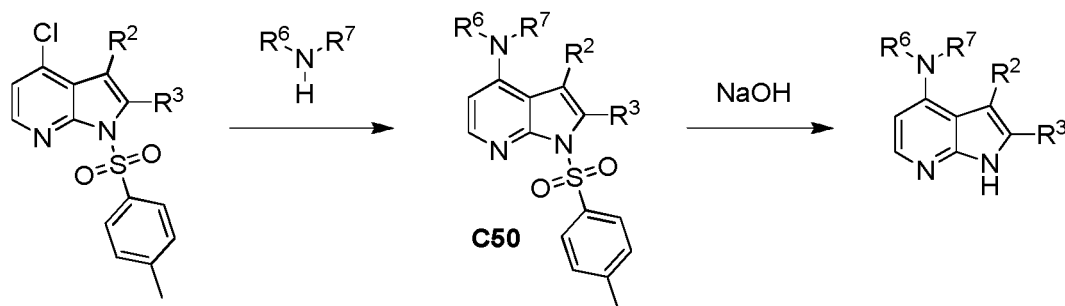
Se añadió una solución de la 3-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina apropiada en 1,4-dioxano (0,167 M, 600 μl , 100 μmol) al ácido borónico o boronato requerido (120 μmol) en un vial de reacción. Se añadió una solución acuosa de fosfato potásico (0,5 M, 400 μl , 200 μmol), seguido de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (4 mg, 6 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas, después de lo cual se cogió directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2. Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridinas 3-sustituidas.

La mezcla de reacción en bruto que contenía **C49** (de la etapa precedente, ≤ 100 μmol) se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) y se agitó a 110 °C durante 16 horas. Después de la retirada de los disolventes usando un concentrador SpeedVac, el residuo se disolvió en metanol y se filtró. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente apropiado en uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: Phenomenex Synergi C18, 4 μm o DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm ; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; o 2) Columna: Phenomenex Gemini C18 (10 μm , 8 μm o 5 μm) o YMC-Actus Triart C18, 5 μm ; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.

Procedimiento B

Síntesis de 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinas 4-amino-sustituidas a través de una reacción de sustitución aromática nucleófila



Etapa 1. Síntesis de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinas 4-amino-sustituidas (**C50**).

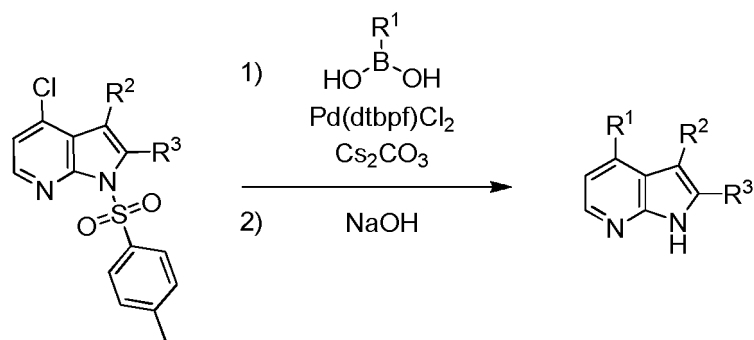
- 5 Se añadió una solución de la 4-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina apropiada en 1-metilpirrolidin-2-ona (0,333 M, 300 μ l, 100 μ mol) a la amina requerida (700 μ mol, o 1 mmol si es volátil). Se añadió *N,N*-diisopropiletamina (1 equivalente) si se empleó una sal de la amina. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se irradió a 180 °C durante 2 horas en un reactor de microondas de Biotage. El disolvente se retiró usando un concentrador SpeedVac y el residuo en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 2. Síntesis de 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinas 4-amino-sustituidas.

- El residuo en bruto que contenía **C50** (de la etapa precedente, \leq 100 μ mol) se mezcló con 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 500 μ l, 500 μ mol). La reacción vial se tapó y se agitó a 100 °C durante 16 horas y los disolventes se retiraron usando un concentrador SpeedVac. La purificación se efectuó a través de HPLC de fase inversa con un gradiente apropiado, usando uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μ m; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; o 2) Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.

Procedimiento C

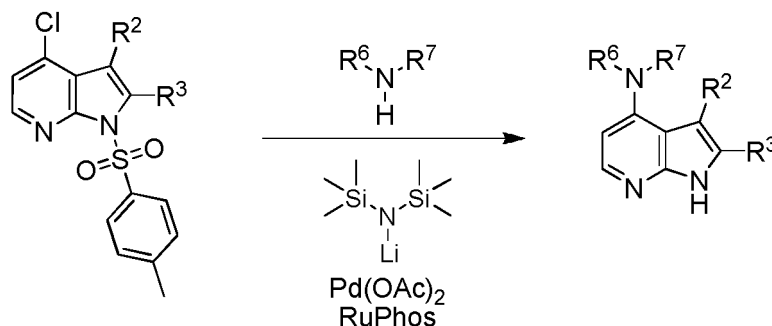
Síntesis de 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinas 4-sustituidas a través de reacción de Suzuki



- 20 Una solución de la 4-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina apropiada en 1,4-dioxano (0,2 M, 500 μ l, 100 μ mol) se trató con el ácido borónico deseado (solución 0,3 M en 1,4-dioxano, 500 μ l, 150 μ mol). Se añadió una solución acuosa de carbonato de cesio (1,0 M, 200 μ l, 200 μ mol), seguido de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosino)ferroceno]dicloropaldio (II) (1,3 mg, 2,0 μ mol) y el vial se tapó y se agitó a 100 °C durante 16 horas.
- 25 Después, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (2,0 M, 500 μ l, 1,0 mmol) y se agitó a 60 °C durante 4 horas. Los disolventes se retiraron usando un concentrador SpeedVac y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente apropiado con uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μ m o Agella Venusil ASB C18, 5 μ m o YMC-Actus Triart C18, 5 μ m; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; o 2) Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m;
- 30 Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.

Procedimiento D

Síntesis de 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas 4-amino-sustitución a través de una aminación Buchwald-Hartwig

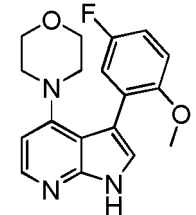
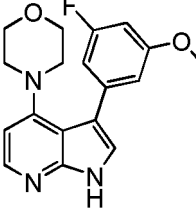
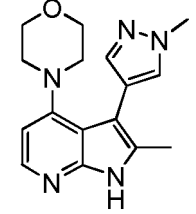
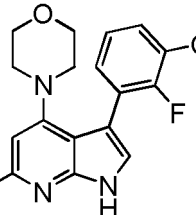
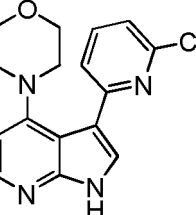
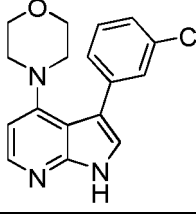


- 5 Se combinó la 4-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina apropiada (100 μ mol) con la amina deseada (180 μ mol), acetato de paladio (II) (1,1 mg, 5 μ mol) y [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](dodiclohexil)fosfano (RuPhos, 4,7 mg, 10 μ mol). Se añadió tetrahidrofurano, que se había purgado con una corriente de nitrógeno durante 2 horas, (300 μ l), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se introdujo bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 600 μ l, 600 μ mol). Después de purgarse con nitrógeno durante 3 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró usando un concentrador SpeedVac y el residuo se purificó por
- 10 HPLC de fase inversa usando un gradiente apropiado con uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; o 2) Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; o 3) Columna: Waters Sunfire C18, 5 μ m; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,05 %.

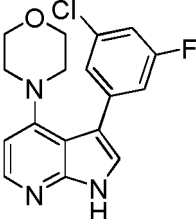
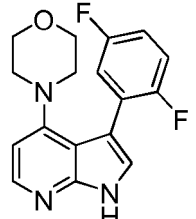
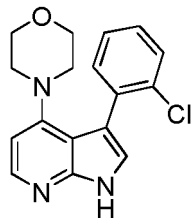
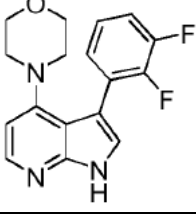
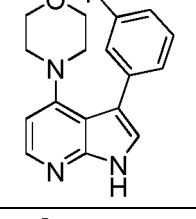
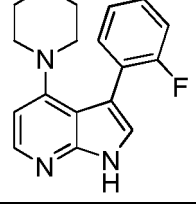
- 15 Tabla 1 Procedimiento de preparación y propiedades fisicoquímicas para los Ejemplos 13 - 112

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (a menos que se indique otra cosa)
13	Ejemplo 9 ¹ ; C5 ²		RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,63 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (s a, 1H), 6,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 4H), 2,85-2,93 (m, 4H); 284,1
14	Ejemplo 11 ³		RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,51 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (ddd, J =7,5, 6, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J =7,7, 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J =7,8, 7,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 6H); 306,3

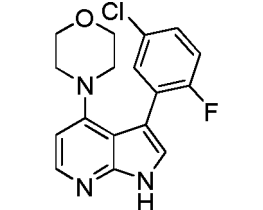
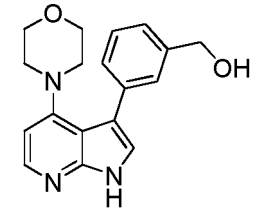
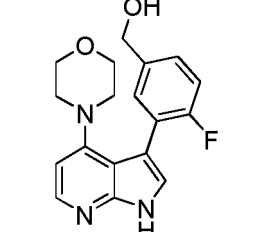
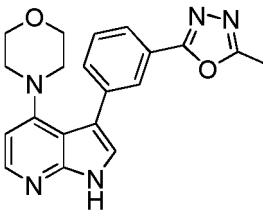
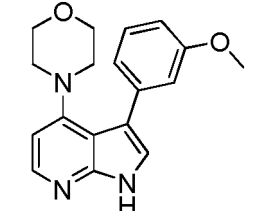
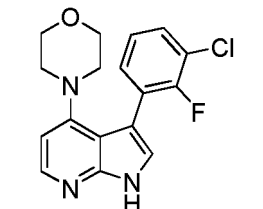
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
15	Ejemplo 1; C1		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,07 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35-3,40 (m, 4H), 2,97-3,03 (m, 4H); 328,1
16	Ejemplo 1; C1		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,92 (ddd, <i>J</i> =9,7, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 6,65 (ddd, <i>J</i> =10,9, 2,4, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 4H), 2,97-3,01 (m, 4H); 328,1
17	Ejemplo 9; C31 ²		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,94 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de agua), 3,36-3,41 (m, 4H), 2,77-2,82 (m, 4H), 2,29 (s, 3H); 298,1
18	Ejemplo 9; C35		7,76 (ddd, <i>J</i> =7,6, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (ddd, <i>J</i> =7,7, 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,40-3,45 (m, 4H), 3,00-3,05 (m, 4H), 2,69 (s, 3H); 337,1
19	Ejemplo 3; C7		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07-8,18 (m, 3H), 7,86 (d a, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,49-3,54 (m, 4H), 2,86-2,91 (m, 4H); 306,1
20	Procedimiento A; C5		2,44 minutos ⁴ ; 314,1, 316,1

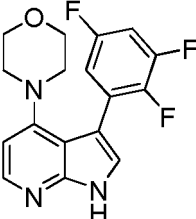
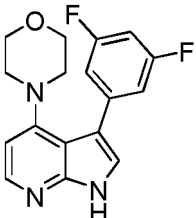
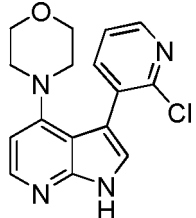
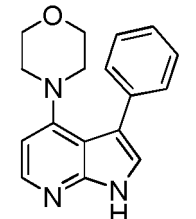
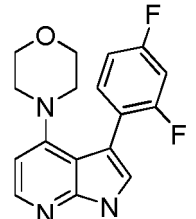
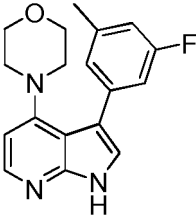
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
21	Procedimiento A; C5		2,51 minutos ⁴ ; 332,1, 334,1
22	Procedimiento A; C5		2,26 minutos ⁴ ; 316,1
23	Procedimiento A; C5		2,33 minutos ⁴ ; 314,1, 316,1
24	Procedimiento A; C5		2,29 minutos ⁴ ; 316,1
25	Procedimiento A; C5		2,29 minutos ⁴ ; 298,1
26	Procedimiento A; C5		2,22 minutos ⁴ ; 298,1

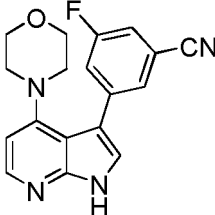
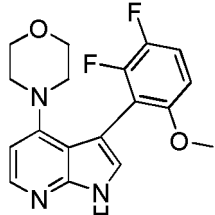
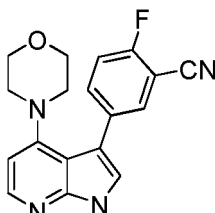
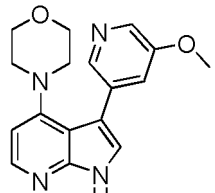
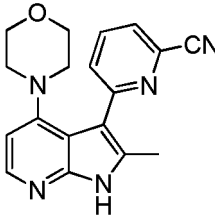
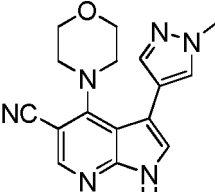
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
27	Procedimiento A; C5		2,41 minutos ⁴ ; 332,1
28	Procedimiento A; C5		2,21 minutos ⁵ ; 310,2
29	Procedimiento A; C5		2,22 minutos ⁵ ; 328,1
30	Procedimiento A; C5		2,33 minutos ⁵ ; 362,2
31	Procedimiento A; C5		2,52 minutos ⁵ ; 310,2
32	Procedimiento A; C5		2,42 minutos ⁴ ; 332,1, 334,1

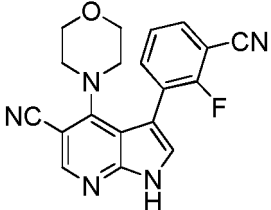
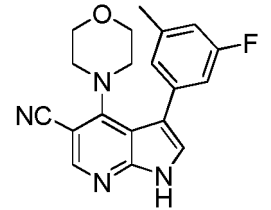
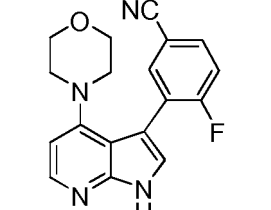
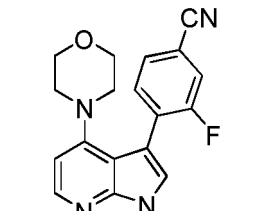
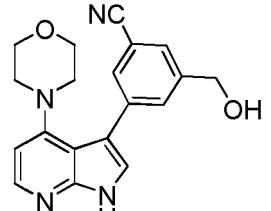
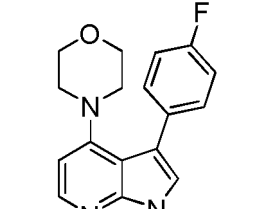
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
33	Procedimiento A; C5		2,35 minutos ⁴ ; 334,1
34	Procedimiento A; C5		2,37 minutos ⁴ ; 316,1
35	Procedimiento A; C5		2,15 minutos ⁵ ; 315,1, 317,1
36	Procedimiento A; C5		2,50 minutos ⁵ ; 280,1
37	Procedimiento A; C5		2,28 minutos ⁴ ; 316,1
38	Procedimiento A; C5		2,45 minutos ⁴ ; 312,1

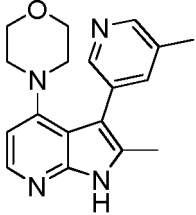
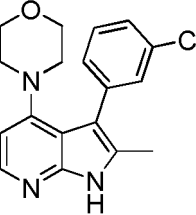
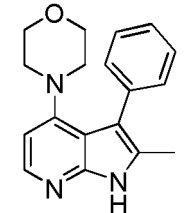
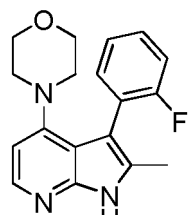
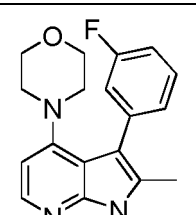
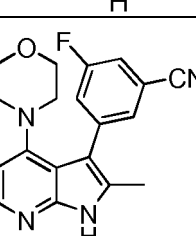
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
39	Procedimiento A; C5		2,38 minutos ⁵ ; 323,1
40	Procedimiento A; C5		2,62 minutos ⁵ ; 346,1
41	Procedimiento A; C5		2,48 minutos ⁵ ; 323,1
42	Procedimiento A; C5		1,90 minutos ⁵ ; 311,1
43	Ejemplo 3; C31		10,09 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> =8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> =7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,41-3,47 (m, 4H), 2,91-2,96 (m, 4H), 2,64 (s, 3H); 320,1
44	Ejemplo 11 ⁶ ; C44		10,19 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47-3,52 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 4H); 309,1

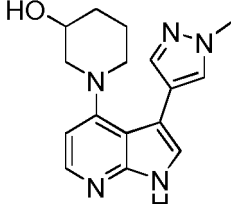
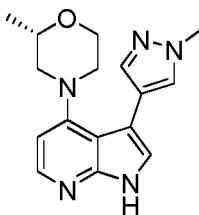
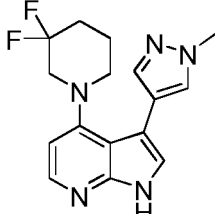
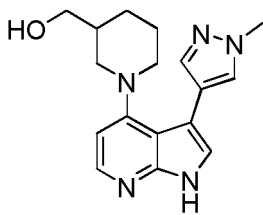
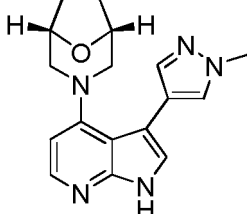
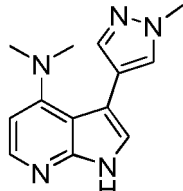
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
45	Ejemplo 11; C44		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,6 Hz, 1H), 3,23-3,3 (m, 8H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente); 348,2
46	Ejemplo 11; C44		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00 (d a, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 6,95 (d a, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3,36 (s, 8H), 2,43 (s, 3H); 337,2
47	Procedimiento A; C5		2,35 minutos ⁵ ; 323
48	Procedimiento A; C5		2,37 minutos ⁵ ; 323
49	Procedimiento A; C5		2,15 minutos ⁵ ; 335
50	Procedimiento A; C5		2,26 minutos ⁴ ; 298

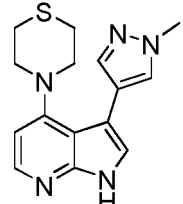
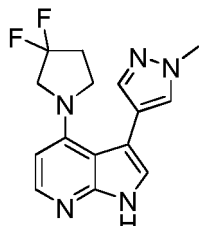
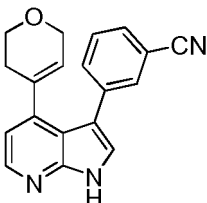
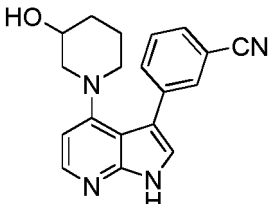
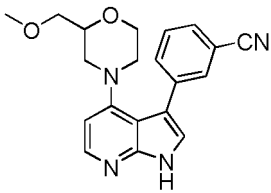
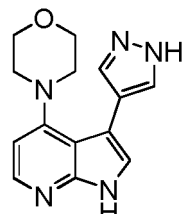
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
51	Procedimiento A; C31		1,77 minutos ⁵ ; 309
52	Procedimiento A; C31		2,51 minutos ⁴ ; 328
53	Procedimiento A; C31		2,28 minutos ⁴ ; 294
54	Procedimiento A; C31		2,24 minutos ⁴ ; 312
55	Procedimiento A; C31		2,30 minutos ⁴ ; 312
56	Procedimiento A; C31		2,44 minutos ⁵ ; 337

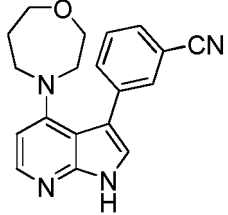
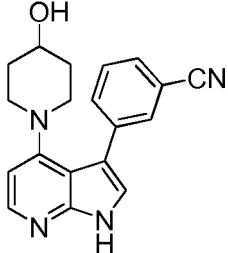
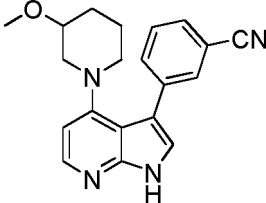
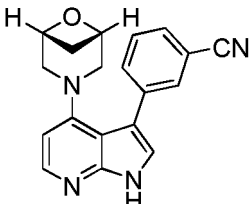
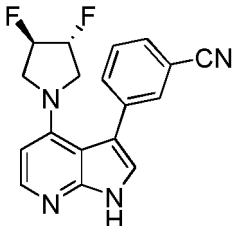
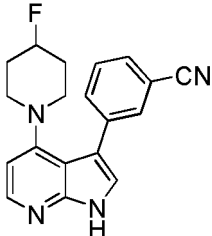
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
57	Procedimiento B; C47		1,89 minutos ⁵ ; 298
58	Procedimiento B; C47		1,98 minutos ⁵ ; 298
59	Procedimiento B; C47		2,17 minutos ⁵ ; 318
60	Procedimiento B; C47		1,99 minutos ⁵ ; 312
61	Procedimiento B; C47		2,09 minutos ⁵ ; 310
62	Procedimiento B; C47		1,93 minutos ⁵ ; 242

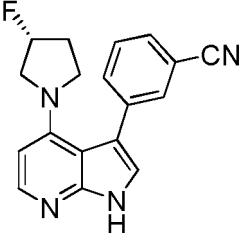
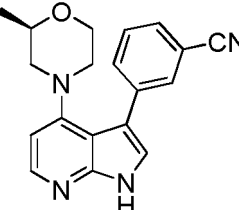
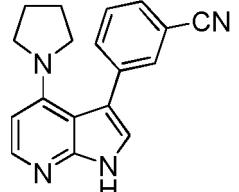
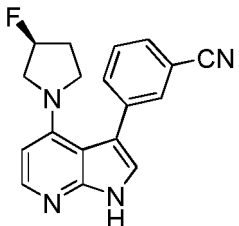
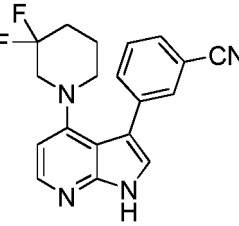
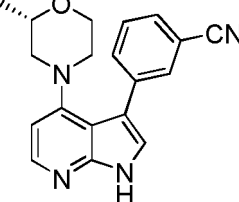
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
63	Procedimiento B; C47		2,10 minutos ⁵ ; 300
64	Procedimiento B; C47		2,37 minutos ⁷ ; 304
65	Procedimiento C; C2		2,47 minutos ⁵ ; 302
66	Procedimiento D; C2		1,80 minutos ⁸ , 319,3
67	Procedimiento D; C2		2,36 minutos ⁵ ; 349
68	Ejemplo 9 ¹ , 9 ¹⁰ ; C5		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,7 (s muy a, 1H), 11,65 (s muy a, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,49-3,55 (m, 4H), 2,84-2,91 (m, 4H); 270,2

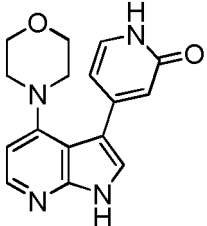
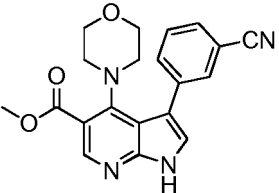
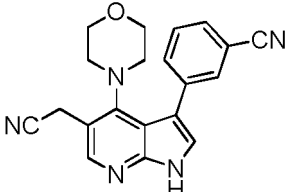
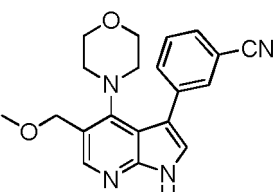
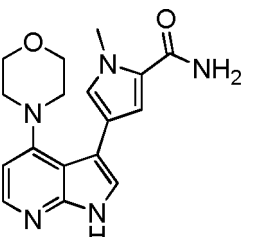
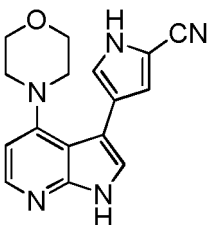
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
69	Procedimiento D; C2		2,37 minutos ⁵ ; 319
70	Procedimiento D; C2		2,23 minutos ⁵ ; 319
71	Procedimiento D; C2		2,30 minutos ⁴ ; 333
72	Procedimiento D; C2		2,29 minutos ⁵ ; 317
73	Procedimiento D; C2		2,20 minutos ⁴ ; 325
74	Procedimiento D; C2		2,31 minutos ⁴ ; 321

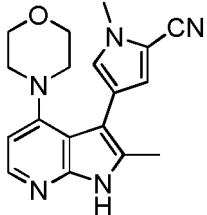
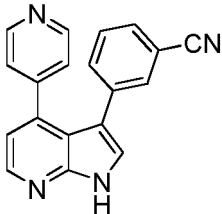
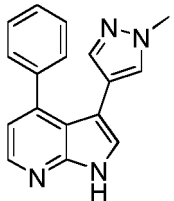
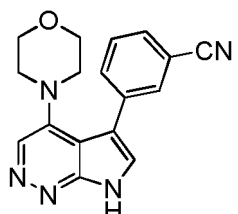
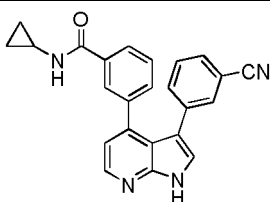
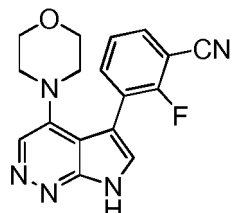
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
75	Procedimiento D; C2		2,18 minutos ⁴ ; 307
76	Procedimiento D; C2		2,44 minutos ⁵ ; 319
77	Procedimiento D; C2		2,29 minutos ⁴ ; 289
78	Procedimiento D; C2		2,18 minutos ⁴ ; 307
79	Procedimiento D; C2		2,38 minutos ⁴ ; 339
80	Procedimiento D; C2		2,43 minutos ⁵ ; 319

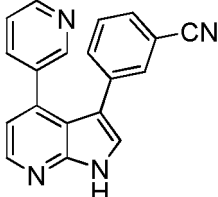
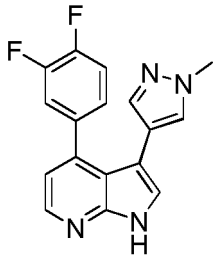
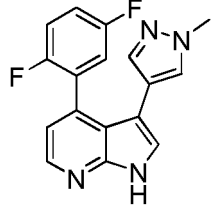
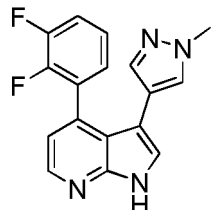
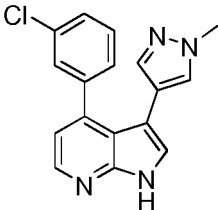
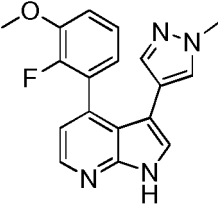
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
81	Ejemplo 3 ^{11,12}		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,13 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d a, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 4H), 2,89-2,98 (m, 4H); 296,9
82	Ejemplo 10 ^{13,14}		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,84 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09-3,13 (m, 4H), 2,91-2,95 (m, 4H); 363,1
83	C40 ¹⁵		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> =1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,64 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,12-3,22 (m a, 4H), 3,05 (s a, 4H); 344,3
84	C37 ¹⁶		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (dd a, <i>J</i> =1,6, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (ddd, <i>J</i> =7,7, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (ddd, <i>J</i> =7,7, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd a, <i>J</i> =7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H) 3,24 (s, 3H), 3,12 (s a, 4H), 2,96-3,01 (m, 4H); 349,2
85	4 ¹⁷		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,53-3,58 (m, 4H), 2,88-2,94 (m, 4H); 325,9
86	Ejemplo 5; C15		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,31 (s a, 1H), 11,65 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,51-3,56 (m, 4H), 2,86-2,91 (m, 4H); 293,9

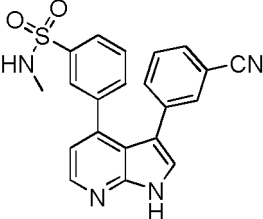
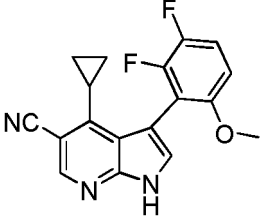
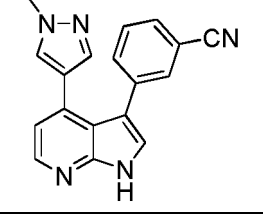
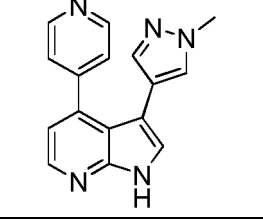
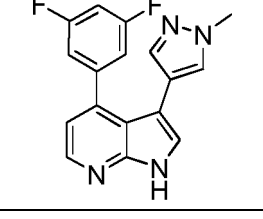
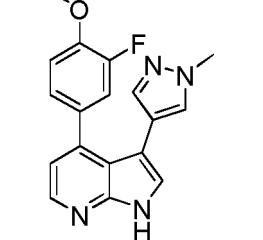
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
87	Ejemplo 4; C31, C9		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), picos característicos: δ 11,52 (s a, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,77-2,85 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); 321,9
88	Procedimiento C; C2		2,09 minutos ⁵ ; 297
89	Procedimiento C; C47		2,31 minutos ⁵ ; 275
90	Ejemplo 6 ¹⁸ ; C25		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 1H), 7,97 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 3,46-3,53 (m, 4H), 2,92-2,99 (m, 4H); 305,8
91	Procedimiento C; C2		2,30 minutos ⁴ ; 379
92	Ejemplo 6 ¹⁸ ; C25		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 8,63 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 7,8, 7,6 Hz, 1H), 3,30-3,37 (m, 4H), 2,87-2,93 (m, 4H); 323,9

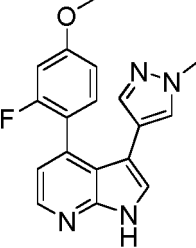
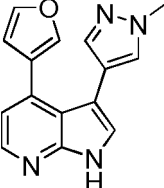
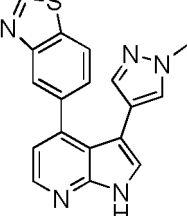
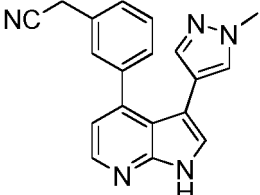
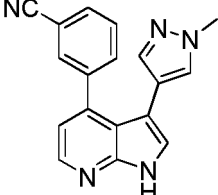
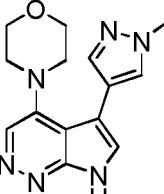
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
93	Procedimiento C; C2		2,15 minutos ⁵ ; 297
94	Procedimiento C; C47		2,50 minutos ⁵ ; 311
95	Procedimiento C; C47		2,49 minutos ⁵ ; 311
96	Procedimiento C; C47		2,50 minutos ⁵ ; 311
97	Procedimiento C; C47		2,29 minutos ⁴ ; 309
98	Procedimiento C; C47		2,36 minutos ⁵ ; 323

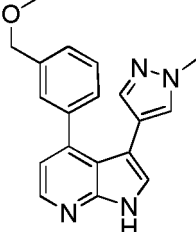
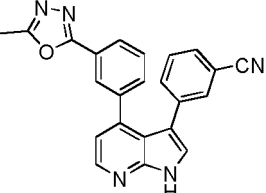
(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
99	Procedimiento C; C2		2,57 minutos ⁵ ; 389
100	Ejemplo 11 ^{19,20}		10,08 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 9,9, 9 Hz, 1H), 6,67 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 3,6, 1,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,00-2,09 (m, 1H), 0,69-0,77 (m, 1H), 0,60-0,69 (m, 2H), 0,49-0,58 (m, 1H); 325,9
101	Procedimiento C ²¹ ; C2		2,25 minutos ⁵ ; 300
102	Procedimiento C; C47		1,73 minutos ⁵ ; 276
103	Procedimiento C; C47		2,55 minutos ⁵ ; 311
104	Procedimiento C; C47		2,37 minutos ⁵ ; 323

(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
105	Procedimiento C; C47		2,48 minutos ⁷ ; 323
106	Procedimiento C ²¹ ; C47		2,12 minutos ⁵ ; 265
107	Procedimiento C; C47		2,22 minutos ⁵ ; 332
108	Procedimiento C; C47		2,24 minutos ⁵ ; 314
109	Procedimiento C; C47		2,31 minutos ⁵ ; 300
110	Ejemplo 6 ¹⁸ ; C25		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,38 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 4H), 2,97-3,04 (m, 4H); 284,9

(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
111	Procedimiento C; C47		2,30 minutos ⁵ ; 319
112	Procedimiento C; C2		2,65 minutos ⁵ ; 378

(continuación)

Número de Ejemplo	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
<p>1. En este caso, se usó fosfato de potasio en lugar de carbonato de cesio en la reacción de Suzuki.</p> <p>2. Se empleó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol.</p> <p>3. El 3-bromo-4-(dimetilamino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo requerido se preparó como sigue a continuación: Se protegió el 4-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo como su derivado de 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. La sustitución aromática nucleófila con dimetilamina proporcionó 4-(dimetilamino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo, que se brominó con <i>N</i>-bromosuccinimida.</p> <p>4. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375% en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo; Gradiente: B al 10 % durante 0,5 minutos, después lineal a B al 100 % durante 3,5 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.</p> <p>5. Condiciones para HPLC analítica. Idénticas al pie de nota 4, excepto que el gradiente usado fue B del 1 % al 5 % durante 0,60 minutos, después B del 5 % al 100 % durante 3,40 minutos.</p> <p>6. Se empleó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol.</p> <p>7. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B al 5 % durante 0,5 minutos, después lineal a B al 100 % durante 2,9 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.</p> <p>8. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5,0 % al 95 %, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.</p> <p>9. Se empleó 1-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol en la reacción de Suzuki.</p> <p>10. Antes de la escisión mediada por hidróxido de potasio del grupo (4-metilfenil)sulfonilo, el resto tetrahydro-2<i>H</i>-piran-2-ilo se retiró a través de tratamiento con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano.</p> <p>11. En este caso, se usaron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y carbonato de cesio en lugar de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y trietilamina</p> <p>12. Se empleó 4-yodopiridin-2(1<i>H</i>)-ona.</p> <p>13. Se empleó 4-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carboxilato de metilo como material de partida.</p> <p>14. En este caso, la reacción de Suzuki se llevó a cabo con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y carbonato potásico, en lugar de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y fosfato potásico. La reducción del borohidruro sódico del Ejemplo 10 fue innecesaria para la síntesis de este Ejemplo.</p> <p>15. El compuesto C40 se convirtió en el Ejemplo 83 a través de la reacción con isocianometil 4-metilfenil sulfona, usando el procedimiento descrito por C. Chen y col., J. Med. Chem. 2004, 47, 4787-4798.</p> <p>16. El compuesto C37 se <i>N</i>-protegió con un grupo tritilo, después se hizo reaccionar con morfolina y fluoruro de cesio a temperatura elevada para proporcionar 3-yodo-4-(morfolin-4-il)-1-tritil-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbaldehído; la reacción de Suzuki con ácido (3-cianofenil)borónico en presencia de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y carbonato potásico, seguido de la reducción con borohidruro sódico, dio 3-[5-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1-tritil-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo. Este se alquiló usando hidruro sódico y yoduro de metilo, después se desprotegió con ácido trifluoroacético, para proporcionar el Ejemplo 84.</p> <p>17. El compuesto del Ejemplo 4 se sometió a ácido sulfúrico a 55 °C para proporcionar el Ejemplo 85.</p> <p>18. En este caso, la reacción de Suzuki se llevó a cabo con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y carbonato potásico.</p> <p>19. Se desprotegió 4-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo como su derivado de 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. El posterior acoplamiento de Negishi con bromuro de ciclopropilzinc en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) proporcionó 4-ciclopropil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo, que se brominó con <i>N</i>-bromosuccinimida para proporcionar el 3-bromo-4-ciclopropil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo requerido.</p> <p>20. La segunda etapa en el grupo protector retirado se llevó a cabo con hidróxido de amonio en metanol, en lugar de carbonato potásico.</p> <p>21. En este caso, la reacción de Suzuki se llevó a cabo a 120 °C.</p>			

Ensayos Biológicos

Ensayo de LRRK2

La actividad cinasa de LRRK2 se midió usando la tecnología Lantha Screen de Invitrogen. Se incubó LRRK2 truncado marcado con GST de Invitrogen (n.º de cat. PV4874) con un sustrato peptídico marcado con fluoresceína basado en ezrina/radixina/moesina (ERM), también conocido como LRRKtide (Invitrogen n.º de cat. PR8976A), en presencia de una respuesta a dosis del compuesto. Tras completarse, el ensayo se detuvo y se detectó con un

anticuerpo antifosfo-ERM marcado con terbio (Invitrogen, n.º de cat. PR8975A). El ensayo se realizó según el siguiente protocolo: se añadieron 3 µl de una solución de trabajo de sustrato (LRRKtide 233 nM, ATP 117 µM) preparado en tampón de ensayo (HEEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, con DTT 2 mM y Brij35 al 0,01 % añadido fresco) a una placa Greiner 384 pocillos de bajo volumen. La respuesta a dosis del compuesto se preparó diluyendo el compuesto hasta una concentración superior de 3,16 mM en DMSO al 100 % y se diluyó en serie en semilogaritmos en DMSO 11 veces. Se mezclaron alícuotas (3,5 µl) de la respuesta a dosis de DMSO al 100 % con 46,5 µl de agua, después se añadió 1 µl de esta mezcla a los 3 µl de mezcla de sustrato en la placa de 384 pocillos. La reacción de cinasa se inició con 3 µl de una solución de trabajo de la enzima LRRK2 a una concentración de 4 µg/ml. Las concentraciones de reacción finales fueron LRRKtide 100 nM, ATP 50 µM, 1,7 µg/ml de enzima LRRK2 y una respuesta a dosis de compuesto con una dosis superior de 32 µl. Se permitió que la reacción progresara a temperatura ambiente durante dos horas y después se detuvo con la adición de 7 µl de tampón de detección (Tris 20 mM pH 7,6, NP-40 al 0,01 %, NaN₃ al 0,02 %, EDTA 6 mM con antifosfo-ERM marcado con terbio 2 nM). Después de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, la placa se leyó en un Envision con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una emisión de lectura tanto a 520 nm como a 495 nm. La relación de la emisión a 520 nm y 495 nm se usó para analizar los datos.

La inhibición de LRRK2 mutante G2019S (Invitrogen n.º de cat. PV4881) se midió en el mismo procedimiento exacto. Todas las concentraciones finales de ATP de sustrato y enzima fueron iguales. Sin embargo, como la enzima mutante es más activa, el tiempo de reacción se redujo hasta 90 minutos para asegurar que la inhibición se medía en equilibrio antes de que se produjera cualquier reducción del sustrato. La Tabla 2, a continuación, proporciona los datos de CI₅₀ de LRRK2 para los compuestos de la invención.

Tabla 2

Tabla 2 - Datos biológicos y nombres IUPAC para los Ejemplos 1 - 112.

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
1	4,28 ^a	15,8 ^a	3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]benzocarbonitrilo
2	5,17	7,54	2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]benzocarbonitrilo
3	14,0	25,0	3-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-3-il]imidazo[1,2-b]piridazina
4	2,85 ^a	3,13 ^a	1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
5	5,26	16,8	1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-carbonitrilo
6	14,2	78,8	1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrol[2,3-c]piridazin-5-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
7	1,30	1,27	4-[2-cloro-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
8	22,1	59,0	3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo, sal trifluoroacetato
9	208 ^a	1000 ^a	3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo
10	79,8	349	3-[5-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridin-3-il]benzoniitrilo
11	24,2	130	3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo
12	59,6	126	4-(3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
13	26,5 ^a	47,5 ^a	3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina
14	25,9	64,1	3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridin-5-carbonitrilo
15	92,3 ^a	113	3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina, sal de formiato
16	44,3 ^a	54,8 ^a	3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina, sal de formiato
17	137 ^a	226 ^a	2-metil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>b</i>]piridina
18	95,4	461	2-fluoro-3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo, sal de formiato
19	47,5	131	6-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridin-3-il]piridin-2-carbonitrilo
20	53,7	33,8	3-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
21	51,5	27,2	3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina, sal de formiato
22	130 ^a	115 ^a	3-(2,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina, sal de formiato
23	143 ^a	111 ^a	3-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina, sal de formiato
24	16,8	18,9	3-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-5]piridina, sal de formiato
25	34,5	26,9	3-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
26	29,0 ^a	21,7 ^a	3-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
27	57,6	46,9	3-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
28	96,3	64,8	{3-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]fenil}metanol, sal de formiato
29	72,5	54,4	{4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]fenil}metanol, sal de formiato
30	179 ^a	353 ^a	3-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenil]-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
31	124 ^a	95,5 ^a	3-(3-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
32	40,7	69,2	3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
33	69,7 ^a	88,4 ^a	4-(morfolin-4-il)-3-(2,3,5-trifluorofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
			de formiato
34	43,3 ^a	50,9 ^a	3-(3,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
35	110 ^a	279 ^a	3-(2-cloropiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
36	49,7	27,5	4-(morfolin-4-il)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
37	147 ^a	116 ^a	3-(2,4-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
38	22,9	11,6	3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
39	140 ^a	461 ^a	3-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzocarbonitrilo, sal de formiato
40	105	129	3-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
41	226	998	2-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzocarbonitrilo, sal de formiato
42	240	295	3-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
43	31,9	104	6-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-carbonitrilo
44	143	348	3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo
45	20,4	88,4	3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo
46	29,6	36,7	3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
			carbonitrilo
47	144	505	4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo
48	217	424	3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo
49	50,8	99,0	3-(hidroximetil)-5-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo
50	191	155	3-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
51	191	295	2-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
52	158	153	3-(3-clorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
53	201	154	2-metil-4-(morfolin-4-il)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
54	91,6	61,4	3-(2-fluorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
55	101	80,4	3-(3-fluorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
56	174	639	3-fluoro-5-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo
57	91,9	93,2	1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]piperidin-3-ol, sal de formiato
58	169	235	4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
59	197	196	4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
60	140	138	{1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]piperidin-3-il}metanol

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
61	221	435	3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
62	185	147	<i>N,N</i> -dimetil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-amina
63	71,9	84,0	3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(tiomorfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
64	195	206	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
65	7,17	36,9	3-[4-(3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo, sal de formiato
66	24,3 ^b	71.3b	3-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo
67	22,0	104	3-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo, sal de formiato
68	30,5 ^b	46,1 ^b	4-(morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
69	150	616	3-[4-(1,4-oxazepan-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo
70	85,3	269	3-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo
71	95,8	222	3-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo
72	68,3	356	3-[4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo
73	44,4	212	3-{4-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo, sal de formiato
74	39,0	168	3-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzoniitrilo, sal de

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
			formiato
75	38,7	209	3-{4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il}benzonitrilo, sal de formiato
76	30,6	95,2	3-{4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il}benzonitrilo, sal de formiato
77	14,1	76,0	3-[4-(pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo, sal de formiato
78	24,0	142	3-{4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il}benzonitrilo, sal de formiato
79	99,2	429	3-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo, sal de formiato
80	10,5	50,9	3-{4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il}benzonitrilo, sal de formiato
81	11,1	12,5	4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2(1H)-ona
82	12,3	74,7	3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-carboxilato de metilo
83	106	391	3-[5-(cianometil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo
84	63,4	241	3-[5-(metoximetil)-4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo
85	21,7	26,6	1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
86	2,75	5,24	4-[4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrilo, sal de formiato
87	5,46	14,4	1-metil-4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrilo
88	9,93	77,1	3-[4-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo, sal de formiato
89	13,7	18,7	3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
90	42,2 ^a	212 ^a	3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridazin-5-il]benzonitrilo
91	43,4	246	3-[3-(3-cianofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]- <i>N</i> -ciclopropilbenzamida
92	43,7	316	2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridazin-5-il]benzonitrilo
93	45,6	257	3-[4-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo, sal de formiato
94	45,6	59,4	4-(3,4-difluorofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
95	49,5	51,4	4-(2,5-difluorofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
96	58,9	67,1	4-(2,3-difluorofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
97	63,1	46,7	4-(3-clorofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
98	85,9	78,9	4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
99	92,5	401	3-[3-(3-cianofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]- <i>N</i> -

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
			metilbencenosulfonamida
100	99,2	38,0	4-ciclopropil-3-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-carbonitrilo
101	101	99,7	3-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]benzonitrilo, sal de formiato
102	102	221	3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
103	125	109	4-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
104	138	70,4	4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
105	143	117	4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
106	144	230	4-(furan-3-il)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato
107	169	263	5-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol
108	185	313	{3-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]fenil}acetoneitrilo, sal de formiato
109	188	105	3-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]benzonitrilo, sal de formiato
110	201 ^b	457 ^b	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridazina, sal de formiato
111	234	354	4-[3-(metoximetil)fenil]-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina, sal de formiato

(continuación)

Número de Ejemplo	LRRK2 LANTHA EC ₅₀ en ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	CE ₅₀ de LRRK2 LANTHA mutante a ATP 1 mM; Media geométrica de 2 - 3 determinaciones a menos que se indique lo contrario	Nombre IUPAC
112	234	1390	3-{4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}benzocitrilo, sal de formiato
a. El valor CE ₅₀ representa la media geométrica de ≥ 4 determinaciones. b. El valor CE ₅₀ obtenido a partir de una determinación única.			

REIVINDICACIONES

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

- 3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 5 3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 4-[2-cloro-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 10 3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[5-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 15 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(dimetilamino)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 2-metil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 20 2-fluoro-3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 6-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]piridin-2-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 25 3-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 30 {3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]fenil}metanol;
 {4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]fenil}metanol;
 3-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 35 4-(morfolin-4-il)-3-(2,3,5-trifluorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2-cloropiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(morfolin-4-il)-3-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2,4-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 40 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 2-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 45 6-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]piridin-2-carbonitrilo;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 50 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(hidroximetil)-5-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 2-metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-clorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 55 2-metil-4-(morfolin-4-il)-3-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2-fluorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-fluorofenil)-2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-fluoro-5-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]piperidin-3-ol;
 60 4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-3-(metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 {1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]piperidin-3-il}metanol;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
N,N-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina;

- 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tiomorfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 5 3-[4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 4-(morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-(1,4-oxazepan-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 10 3-[4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(3*R*,4*R*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(2*R*)-2-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 15 3-[4-(pirrolidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 20 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]piridin-2(1*H*)-ona;
 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo;
 3-[5-(cianometil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-[5-(metoximetil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 25 1-metil-4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 3-[4-(piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]benzonitrilo;
 3-[3-(3-cianofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-*N*-ciclopropilbenzamida;
 30 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]benzonitrilo;
 3-[4-(piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 4-(3,4-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2,5-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2,3-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 35 4-(3-clorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-[3-(3-cianofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;
 4-ciclopropil-3-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 40 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-(furan-3-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 45 5-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1,3-benzotiazol;
 {3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]fenil}acetónitrilo;
 3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]benzonitrilo;
 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazina;
 4-[3-(metoximetil)fenil]-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 50 3-[4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzonitrilo;
 55 3-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 4-[2-cloro-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 60 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(dimetilamino)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;

- 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 3-(3-ciano-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo;
 3-[4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzocarbonitrilo;
 5 3-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzocarbonitrilo;
 3-[4-(pirrolidin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzocarbonitrilo;
 3-{4-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}benzocarbonitrilo;
 3-{4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}benzocarbonitrilo;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]piridin-2(1*H*)-ona;
 10 3-(3-cianofenil)-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo;
 1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
 4-[4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 15 3-[4-(piridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]benzocarbonitrilo; y
 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo, farmacéuticamente aceptable.

- 20 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.