

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 464**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2015 PCT/US2015/049926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044138**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2015 E 15842582 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3194387**

54 Título: **Inhibidores de histona desmetilasa**

30 Prioridad:

**17.09.2014 US 201462051850 P**

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

**31.03.2020**

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.  
(100.0%)  
9393 Towne Centre Drive, Suite 110  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YOUNG K. y  
WALLACE, MICHAEL BRENNAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 751 464 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidores de histona desmetilasa

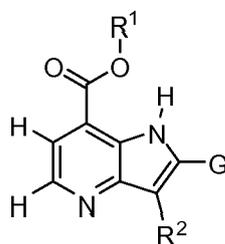
**Antecedentes**

Existe una necesidad en la materia de un tratamiento eficaz del cáncer y de la enfermedad neoplásica.

**5 Breve resumen de la invención**

En el presente documento se proporcionan compuestos derivados de pirrolopiridina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones objeto son útiles para la inhibición de la histona desmetilasa. Además, los compuestos y composiciones objeto son útiles para el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados de pirrolopiridina sustituidos descritos en el presente documento se basan en un sistema de anillo de pirrolo[3,2-b]piridina disustituido que lleva en la posición 7 un ácido carboxílico o bioisómero del mismo, y un segundo sustituyente en la posición 2. El sustituyente de 2 posiciones, en diversas realizaciones, se selecciona de un grupo heteroarilo bicíclico.

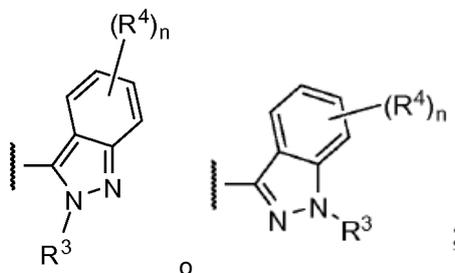
Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I),



Fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo;  
G es



n es 0, 1 o 2;  
R<sup>3</sup> es alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;  
R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo, alcoxi, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o X-R<sup>5</sup>;  
en el que:

X es -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O-, -S- o -NR<sup>1</sup>-; y  
R<sup>5</sup> es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la inhibición de una enzima histona desmetilasa.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer en sujetos que lo necesitan.

**Descripción detallada de la invención**

Como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "y" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la

referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos para los expertos en la materia, etc. Cuando se utilizan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, pretenden incluirse todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas de los mismos. El término "aproximadamente" cuando se hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y las expresiones relacionadas como "comprender" o "comprende" o "tener" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similares, descrita en el presente documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

## Definiciones

Como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más adelante.

"Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .

"Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .

"Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $-O-$ .

"Oxo" se refiere al radical  $=O$ .

"Tioxo" se refiere al radical  $=S$ .

"Imino" se refiere al radical  $=N-H$ .

"Oximo" se refiere al radical  $=N-OH$ .

"Hidrazino" se refiere al radical  $=N-NH_2$ .

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_{15}$ ). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_{13}$ ). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_8$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_5$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_4$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_3$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_2$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_5-C_{15}$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_5-C_8$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_2-C_5$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_3-C_5$ ). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tO-R^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula  $-O$ -alquilo, en el que alquilo es una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En

otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_iOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_iR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_iN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquileno comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_1-C_8$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_1-C_5$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_1-C_4$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_1-C_3$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_1-C_2$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_1$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_5-C_8$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_2-C_5$ ). En otras realizaciones, un alquileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno  $C_3-C_5$ ). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_iOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_iR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_iN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de cinco a dieciocho átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado  $(4n+2)$  de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos a partir del cual se derivan los grupos arilo incluye, pero sin limitación, grupos, tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_iR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_iOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_iN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -arilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^d$ -arilo en la que  $R^d$  es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^e$ -arilo, en la que  $R^e$  es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula  $-O-R^c$ -arilo en la que  $R^c$

es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

5 "Carbocicliilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbocicliilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbocicliilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbocicliilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclo puede ser saturado, (es decir, que contiene únicamente enlaces C-C sencillos) o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical carbocicliilo totalmente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbocicliilo insaturado también se denomina "cicloalqueno". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbocicliilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbocicliilo" pretende incluir radicales de carbocicliilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbocicliilo opcionalmente sustituido, carbocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en el que t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que t es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquialquilo, arilo, aralquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Carbocicliilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -carbocicliilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbocicliilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

35 "Carbocicliilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula  $-O-R^c$ -carbocicliilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbocicliilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, flúor o yodo.

40 "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-fluorometil-2-fluoroetil, y similares. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo. "Heterocicliilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterocicliilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicliilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicliilo está parcial o totalmente saturado. El heterocicliilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterocicliilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolilino, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterocicliilo" pretende incluir radicales heterocicliilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbocicliilo opcionalmente sustituido, carbocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en el que t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que t es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquialquilo, arilo, aralquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los

sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo N-enlazado" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo C-enlazado" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -heterociclilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula  $-O-R^c$ -heterociclilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente memoria, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado  $(4n+2)$  de acuerdo con la teoría de Huckel. Heteroarilo incluye sistemas de anillo condensados o puenteados. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1N-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en el que t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que t es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

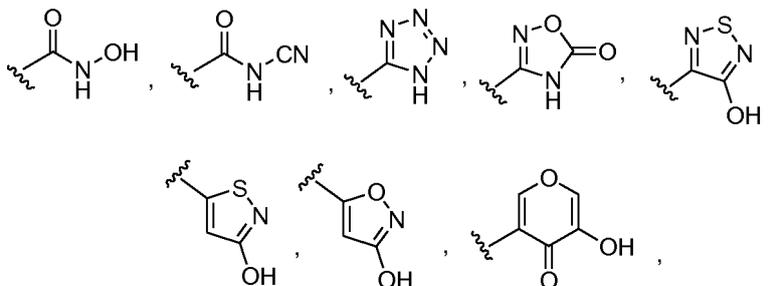
"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R<sup>c</sup>-heteroarilo, en la que R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-R<sup>c</sup>-heteroarilo, en la que R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

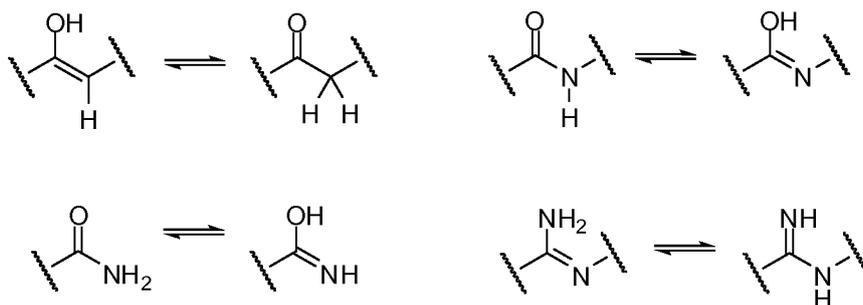
Como se usa en la presente memoria, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un resto o grupo funcional que muestra propiedades físicas, biológicas y/o química similares a un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisóteros de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación,

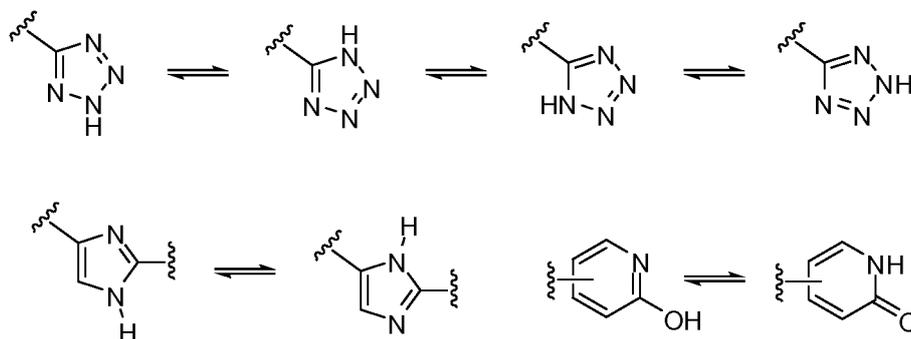


y similares.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique otra cosa, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos desvelados en el presente documento estén contempladas por la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que esta divulgación incluya ambos isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). De forma análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas. La expresión "isómero geométrico" se refiere isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. La expresión "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales en torno a un anillo central, tales como isómeros *orto*, *meta* y *para* en torno a un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible que un protón esté desplazado desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden, en determinadas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:





"Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida descritos en el presente documento pretende incluir cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Por tanto, las sales ejemplares incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con procedimientos y técnicas con las que está familiarizado un técnico experto.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Véase Berge y col., *citado anteriormente*.

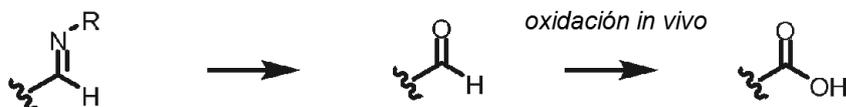
Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden

administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis a un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco, frecuentemente, ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam).

Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., y col., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie Symposium, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo enlazado covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Pueden prepararse profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, tanto por manipulación rutinario o *in vivo*, para dar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está enlazado a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos, y similares. En algunas realizaciones, los compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida descritos en el presente documento se obtienen por oxidación *in vivo* de un profármaco de aldehído, o precursor de profármaco equivalente a aldehído. Como se ilustra más adelante, el precursor de profármaco equivalente a aldehído se transforma *in vivo* en un profármaco de aldehído. La oxidación *in vivo* del profármaco de aldehído proporciona los compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida descritos en el presente documento. El precursor de profármaco equivalente a aldehído es un derivado de aldehído, tal como imina, hidrazona, oxima, o similares.



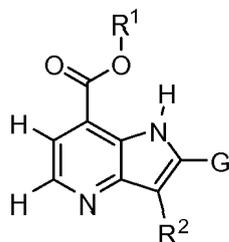
R = H, NH<sub>2</sub>, OH, Salquilo, SO<sub>2</sub>alquilo

### Compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida

En el presente documento se describen compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida que inhiben una enzima de desmetilasa de histona. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y de enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por tanto, ser útiles para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma, y similares.

El documento de patente US2008/045561 desvela derivados de bi-pirrolopiridina con propiedades anticancerosas.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I),



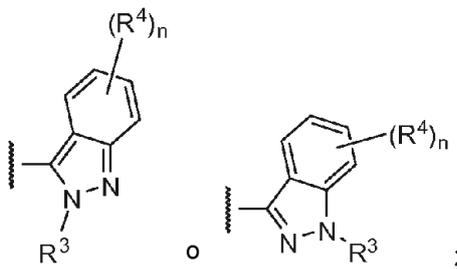
Fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo;

G es



n es 0, 1 o 2;

R<sup>3</sup> es alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo, alcoxi, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o X-R<sup>5</sup>;

en el que:

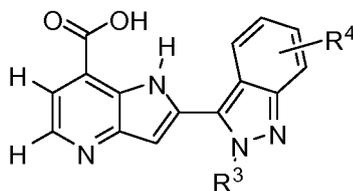
X es -alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O-, -S- o -NR<sup>1</sup>-; y

R<sup>5</sup> es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>1</sup> es alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>1</sup> es metilo.

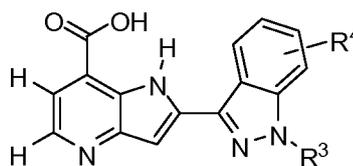
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia).

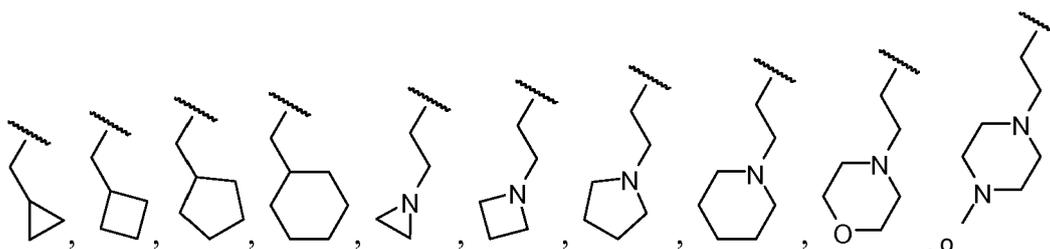
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib).

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> es alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> es metilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> es alquilo sustituido con al menos un halógeno.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> es carbociclilalquilo o heterociclilalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre un grupo que consiste en:

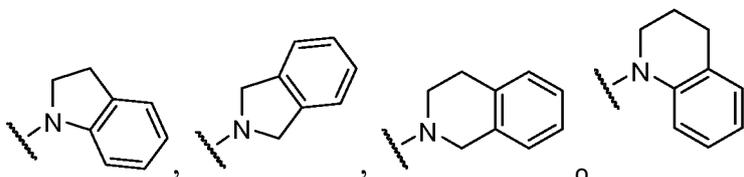


Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es cloro o flúor. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es alquilo sustituido con al menos un halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es  $-CF_3$ .

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es alcoxi. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es metoxi. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es alcoxi sustituido con al menos un halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es  $-OCF_3$ .

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es carbociclilo.

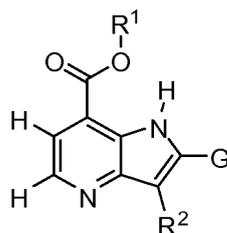
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en:



Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  es  $X-R^5$ . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $-O-$ . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $-S-$ . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $-NR^1-$ ; y  $R^1$  es metilo.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^5$  es arilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno,  $-CN$ , alquilo, alquinilo, alcoxi o carbociclo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^5$  es heteroarilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno,  $-CN$ , alquilo, alquinilo, alcoxi o carbociclo.

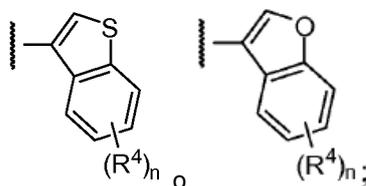
Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II),



Fórmula (II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que,

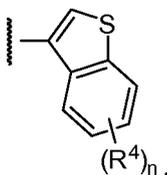
R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo;  
 G es



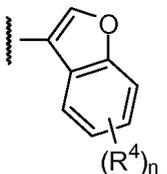
- 5 n es 0, 1 o 2;  
 R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo, alcoxi, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o X-R<sup>5</sup>;  
 en el que:

X es -alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O-, -S- o -NR<sup>1</sup>-; y  
 R<sup>5</sup> es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

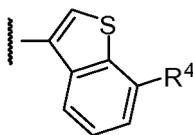
- 10 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es



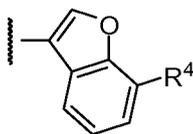
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es



- 15 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es



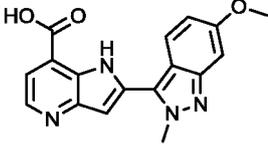
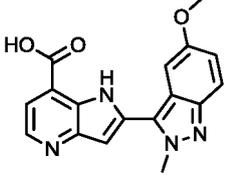
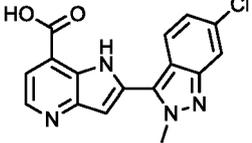
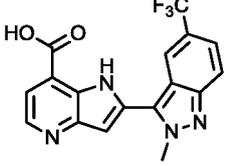
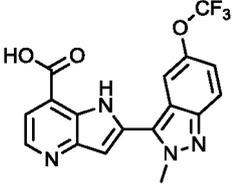
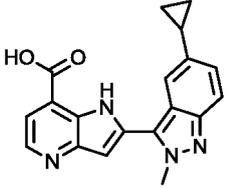
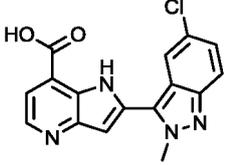
- 20 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es



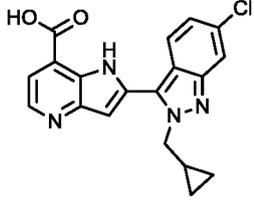
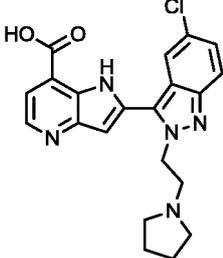
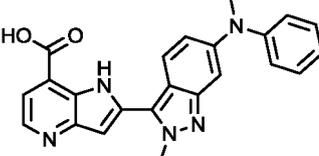
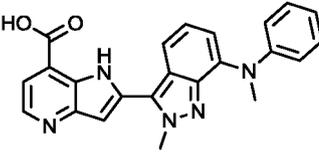
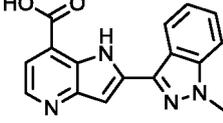
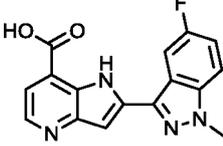
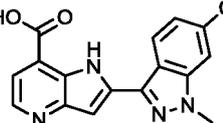
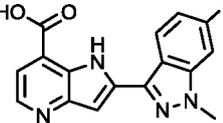
- 25 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>4</sup> es arilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>4</sup> es X-R<sup>5</sup>. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>4</sup> es X-R<sup>5</sup>; X es -NR<sup>1</sup>-; y R<sup>5</sup> es arilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) como se desvela en el presente documento tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

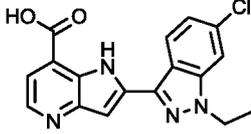
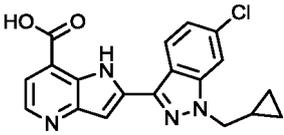
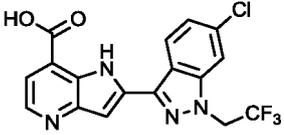
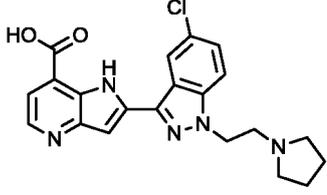
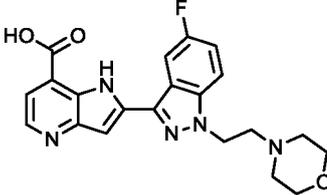
TABLA 1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		ácido 2-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-7-carboxílico
2		ácido 2-(5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-7-carboxílico
3		ácido 2-(6-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-7-carboxílico
4		ácido 2-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
5		ácido 2-[2-metil-5-(trifluorometoxi)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
6		ácido 2-(5-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
7		ácido 2-(5-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-7-carboxílico
8		ácido 2-(6-cloro-2-etil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

(continuación)

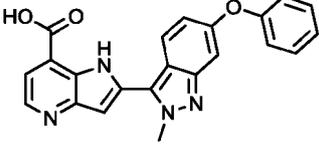
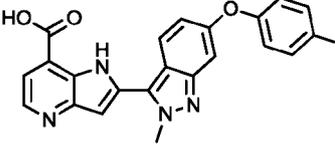
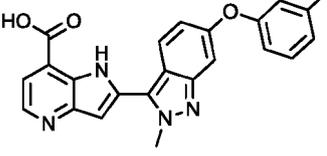
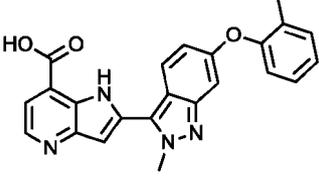
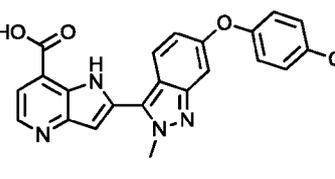
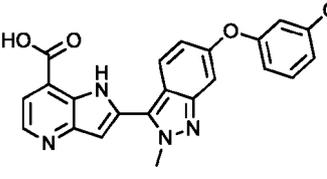
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
9		ácido 2-[6-cloro-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
10		ácido 2-[5-cloro-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
11		ácido 2-[2-metil-6-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
12		ácido 2-[2-metil-7-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
13		ácido 2-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
14		ácido 2-(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
15		ácido 2-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
16		ácido 2-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

(continuación)

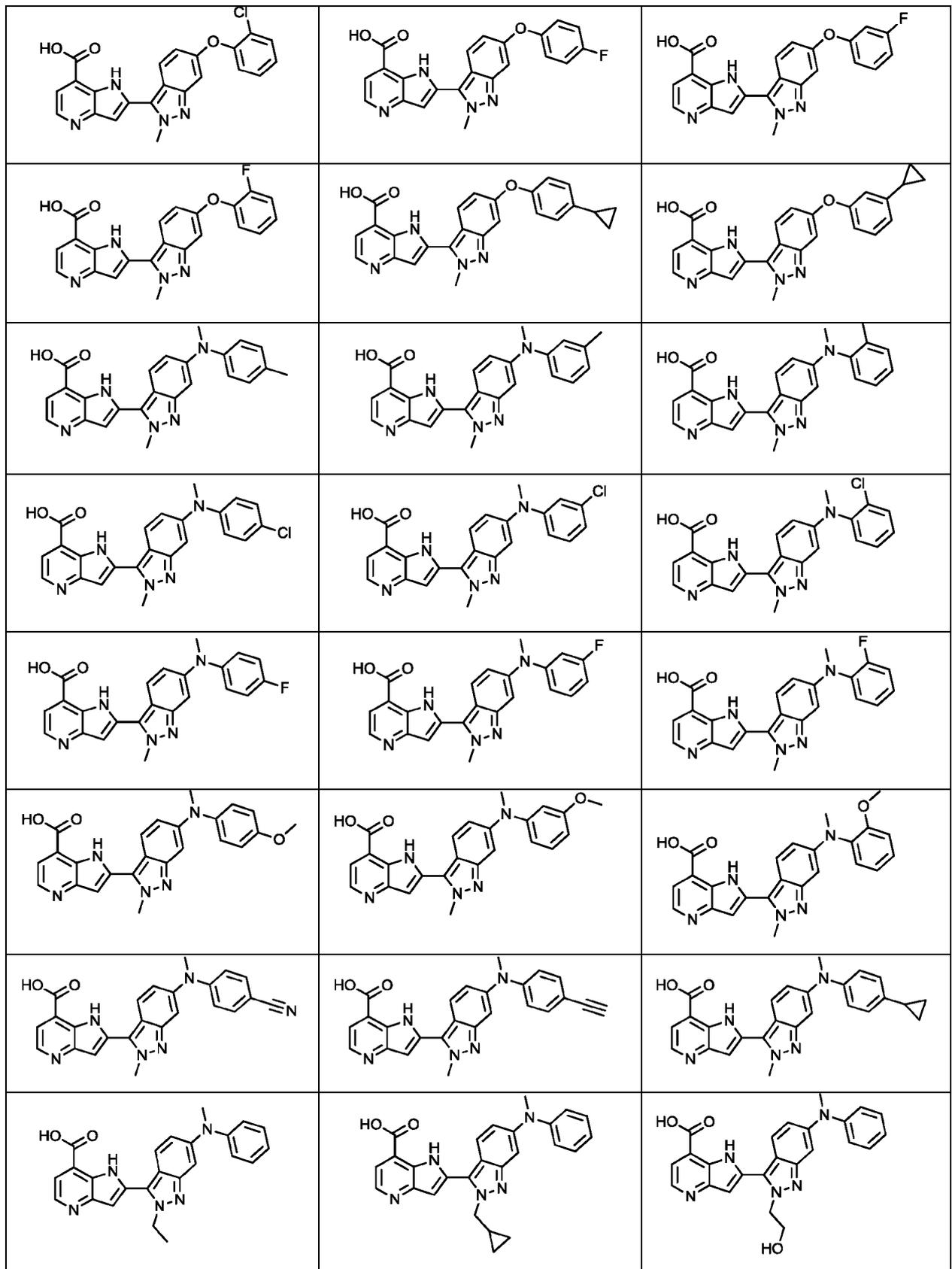
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
17		ácido 2-(6-cloro-1-etil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
18		ácido 2-[6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
19		ácido 2-[6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
20		ácido 2-[5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico
21		ácido 2-[5-fluoro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

En realizaciones adicionales, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre un compuesto proporcionado en la Tabla 2.

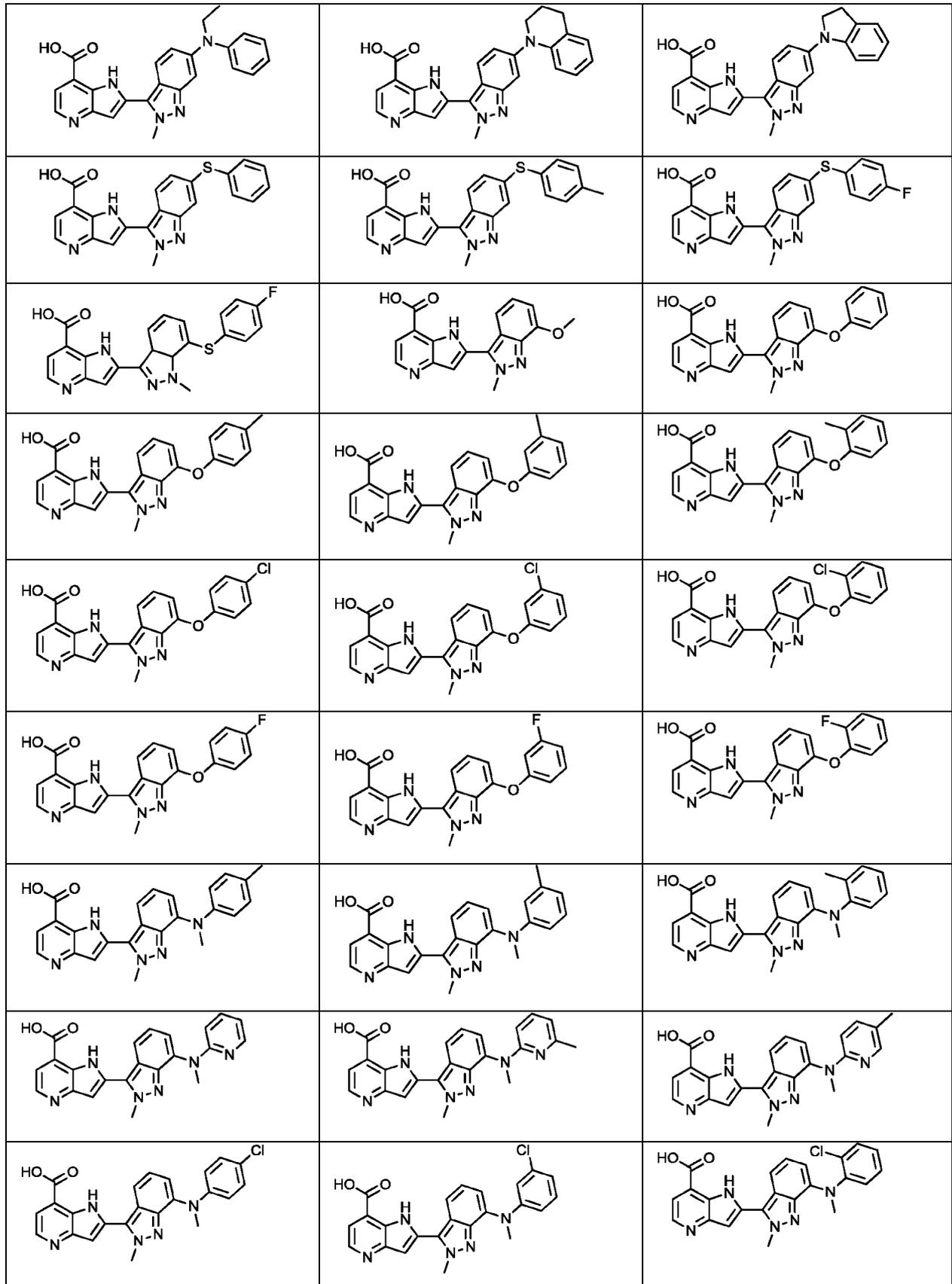
TABLA 2

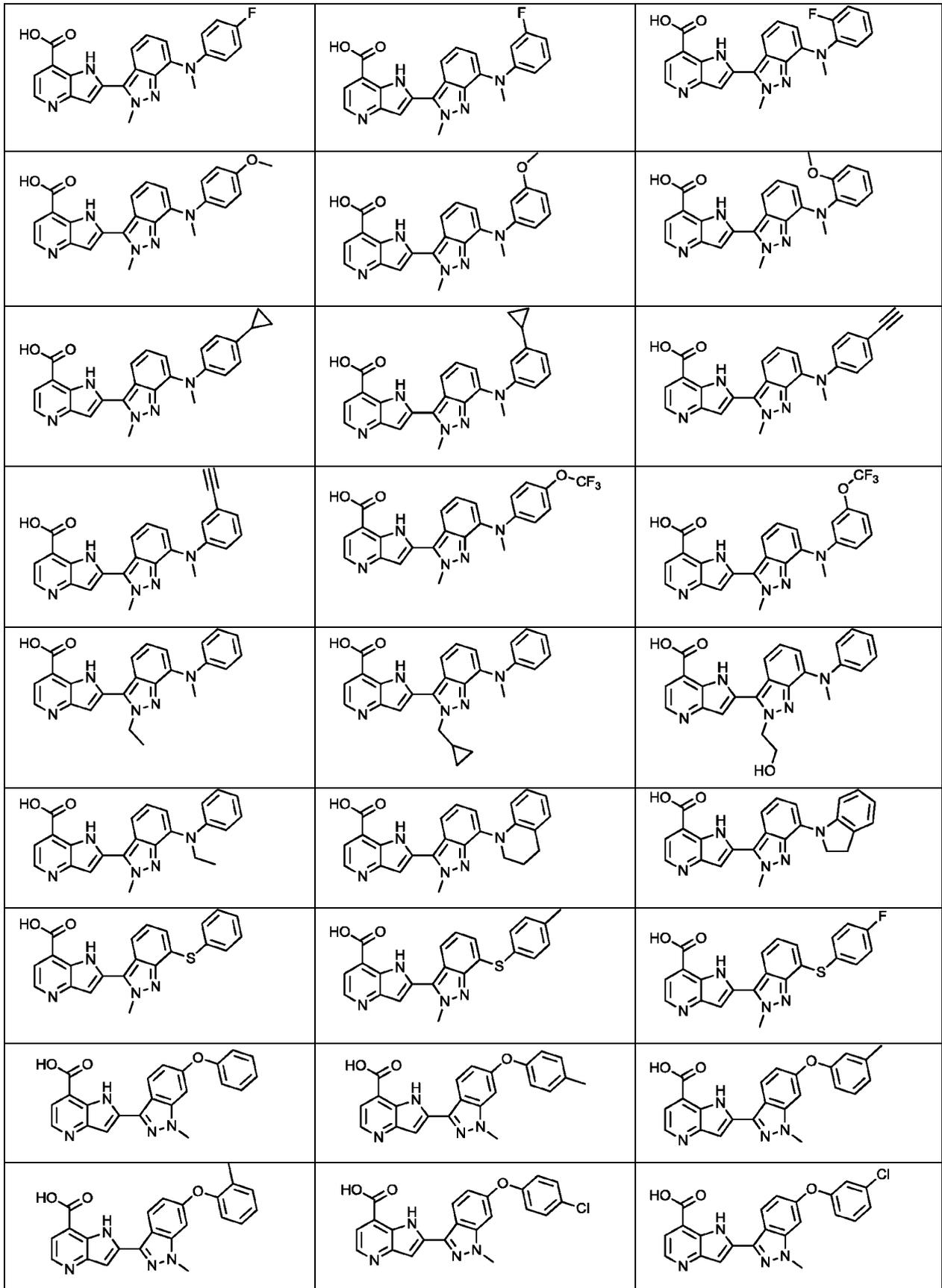
(continuación)



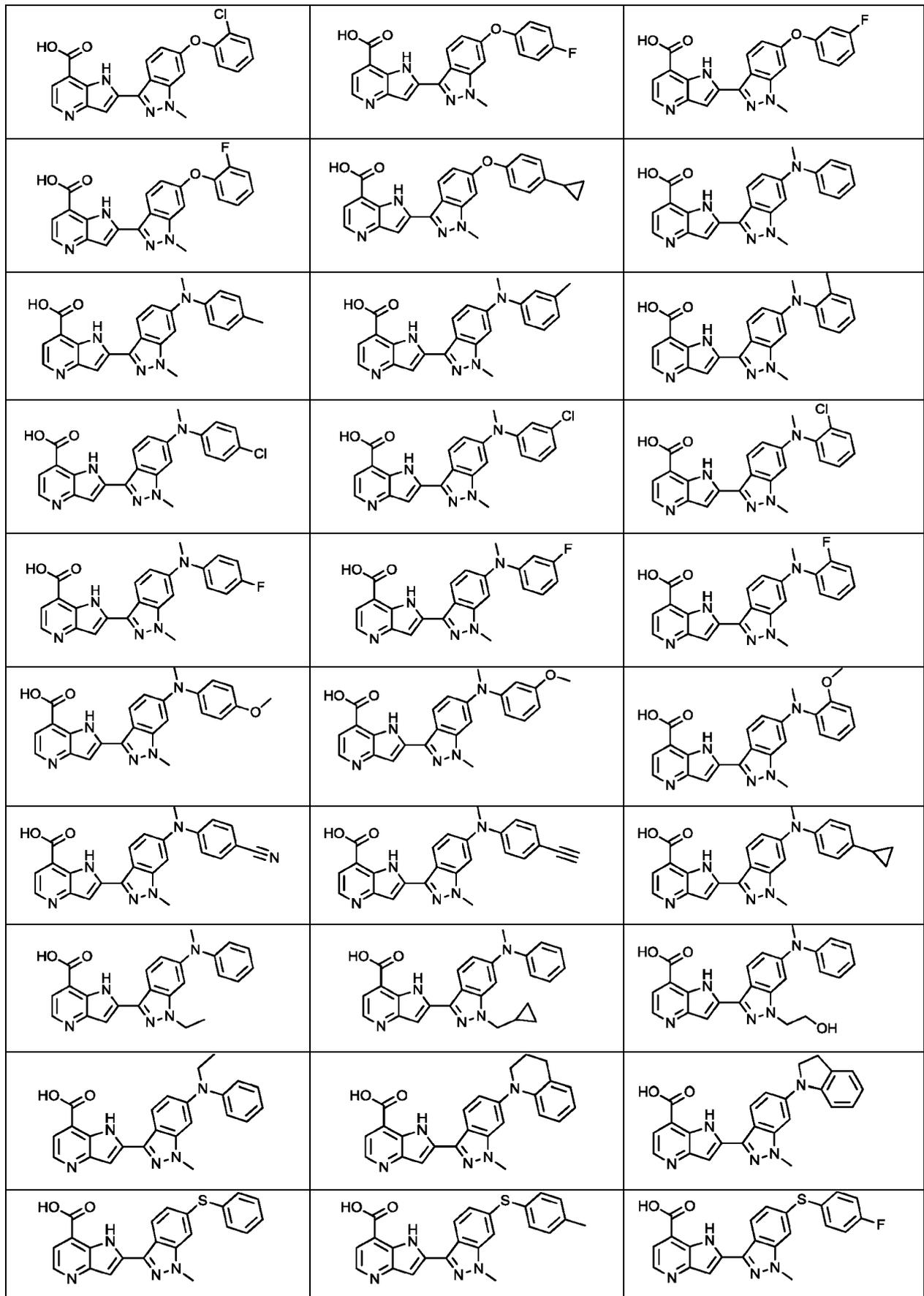
(continuación)



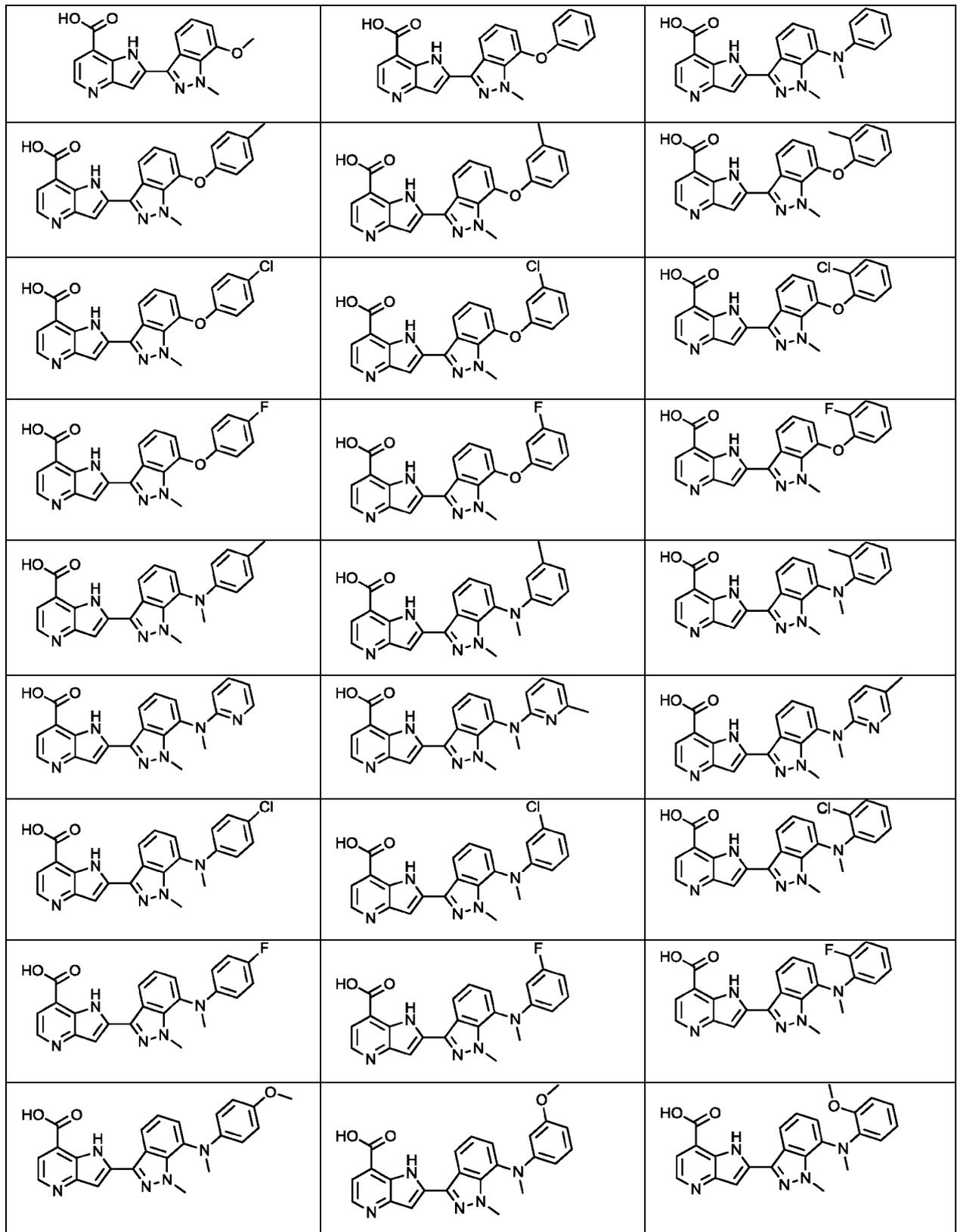
(continuación)



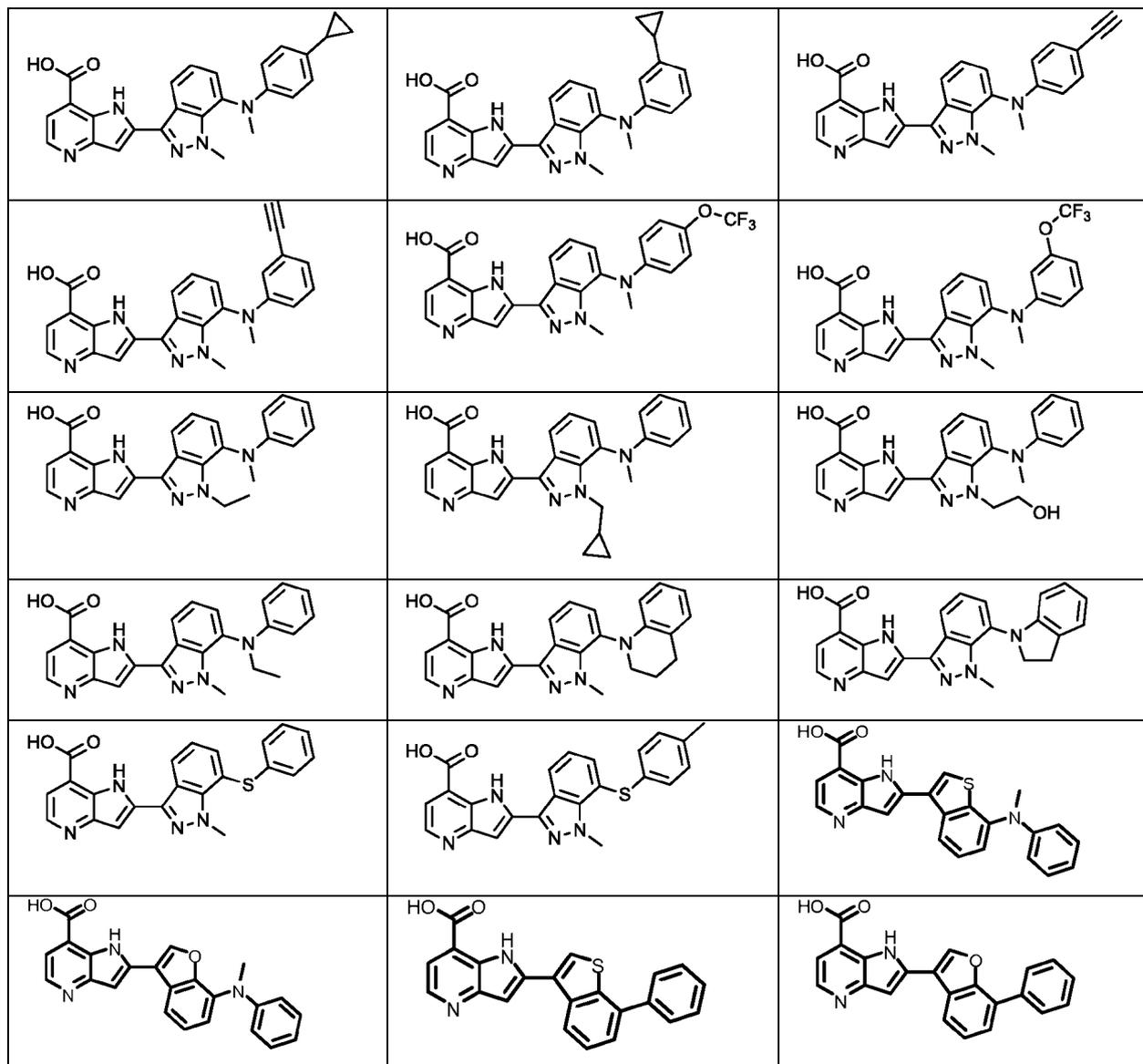
(continuación)



(continuación)



(continuación)



### Preparación de los compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas para los expertos en esta materia, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o a partir de compuestos descritos en la literatura química. Se obtienen "productos químicos disponibles en el mercado" de proveedores comerciales convencionales, incluyendo Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, R.U.), Avocado Research (Lancashire, R.U.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, R.U.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, R.U.), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, R.U.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, R.U.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

15 A través de diversos libros de referencia y bases de datos se identifican procedimientos conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica. Los libros de referencia adecuados y tratados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler y col., "Organic Functional Group Preparations", 2ª ed., Academic Press, Nueva

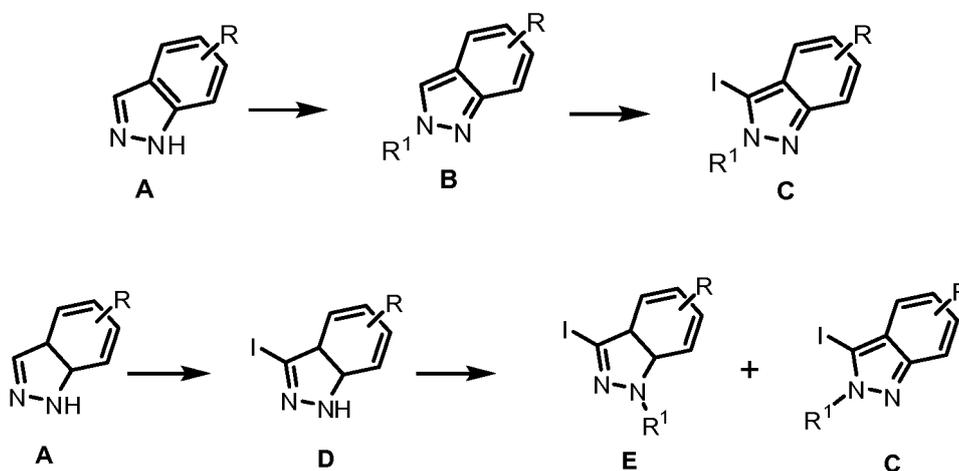
York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los libros de referencia adecuados y tratados adicionales que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes, "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

También pueden identificarse reactivos específicos y análogos a través de los índices de productos químicos conocidos preparados mediante el Servicio de Resúmenes Químicos (Chemical Abstract Service) de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (para más detalles puede contactarse con la American Chemical Society, Washington, D.C.). Los productos químicos que son conocidos pero que no están disponibles en el mercado en catálogos pueden ser preparados por casas de síntesis químicas personalizadas, donde muchas de las casas de suministros químicos convencionales (por ejemplo, las listadas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizadas. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de pirrolidina sustituida descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Los compuestos derivados de pirrolopiridina sustituida se preparan mediante las rutas sintéticas generales descritas más adelante en los Esquemas 1-3.

30

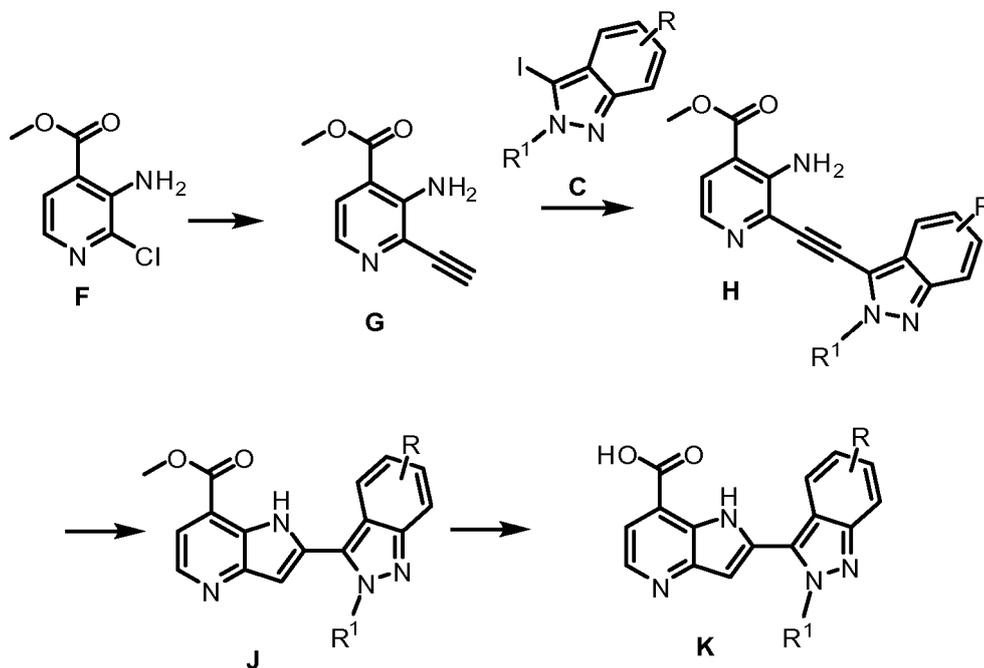
Esquema 1



Con respecto al Esquema 1, el indazol sustituido **A** se alquila selectivamente con  $R^1-X$  para dar el compuesto **B** (Véase Cheung, J. Org. Chem. 2003, 4093). El compuesto **B** se yoda en presencia de una base para dar el compuesto **C**. Como alternativa, el compuesto **A** se yoda en presencia de una base para dar el compuesto **D**. El compuesto **D** se alquila con  $R^1-X$  para dar una mezcla del compuesto **E** (principal) y el compuesto **C** (menor).

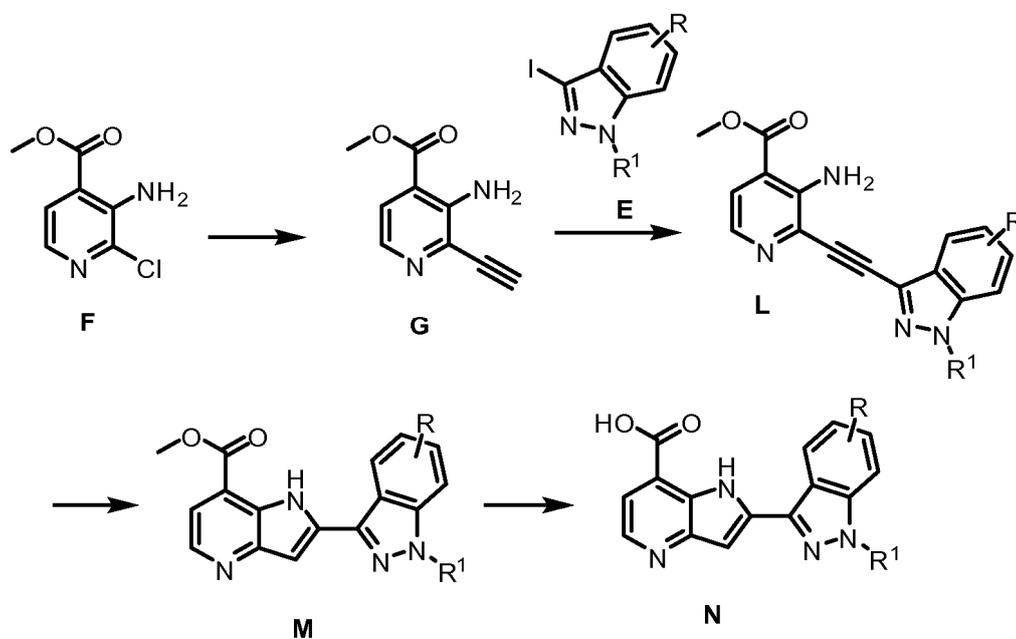
35

Esquema 2



- 5 Con respecto al Esquema 2, el compuesto **F** se convierte en el compuesto de acetileno **G** utilizando TMS-acetileno en condiciones de Sonogashira, seguido de desprotección de TMS con TBAF. El compuesto **G** y el halo-indazol **C** se convierten en el compuesto **H** en condiciones de acoplamiento de Sonogashira. El compuesto **H** se calienta en presencia de una base y cobre para ciclarse en el compuesto **J**. El compuesto **J** se hidroliza en condiciones básicas para dar el compuesto **K**.

Esquema 3



- 10 Con respecto al Esquema 3, El compuesto **F** se convierte en el compuesto de acetileno **G** utilizando TMS-acetileno en condiciones de Sonogashira, seguido de desprotección de TMS con TBAF. El compuesto **G** y el halo-indazol **E** se convierten en el compuesto **L** en condiciones de acoplamiento de Sonogashira. El compuesto **L** se calienta en presencia de una base y cobre para ciclarse en el compuesto **M**. El compuesto **M** se hidroliza en condiciones básicas para dar el compuesto **N**.
- 15 En cada uno de los procedimientos de reacción o esquemas anteriores, los diversos sustituyentes pueden

seleccionarse de entre los diversos sustituyentes que se enseñan por otra parte en el presente documento.

### Composiciones farmacéuticas

5 En determinadas realizaciones, un compuesto derivado de pirrolopiridina sustituido tal como se describe en el presente documento se administra como un compuesto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado de pirrolopiridina sustituido tal como se describe en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia, en su totalidad.

15 Por consiguiente, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de pirrolopiridina sustituido tal como se describe en el presente documento, o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, solvato, o N-óxido del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El(los) vehículo(s) (o excipiente(s)) es(son) aceptable(s) o adecuado(s) si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto derivado de pirrolopiridina sustituido tal como se describe en el presente documento es sustancialmente puro, en que contiene menos de aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 1 %, o menos de aproximadamente el 0,1 %, de otras pequeñas moléculas orgánicas, tales como contaminantes intermedios o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un procedimiento de síntesis.

25 Las formas de dosificación orales adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, bolsitas o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el tracto digestivo. Se pueden usar vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

30 La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de pirrolopiridina sustituido tal como se describe en el presente documento puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, un ser humano), es decir, la etapa de la enfermedad, el estado de salud general, la edad y otros factores que utilizará una persona experta en la técnica médica para determinar la dosis.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la técnica médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el procedimiento de administración. En general, una dosis adecuada y un régimen de tratamiento proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o una supervivencia sin enfermedad y/o global más larga, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, del peso o del volumen de sangre del paciente.

45 Las dosis orales generalmente pueden variar de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces o más, por día.

### Histona desmetilasa

50 La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el componente proteico principal de la cromatina, y actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en diversos sitios.

55 Las proteínas pueden modificarse postraduccionalmente mediante metilación en grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetiladas en aspartato, glutamato, o en el C-terminal de la proteína. La metilación postraducciona de proteínas se ha implicado en una variedad de procesos celulares como el procesamiento de ARN, la señalización mediada por receptor y la diferenciación celular. La metilación postraducciona de proteínas es

ampliamente conocida en las histonas, se sabe que tales reacciones son catalizadas por las histonas metiltransferasas, que transfieren grupos metilo de S-adenosil metionina (SAM) a histonas. Se sabe que la metilación de histonas participa en una amplia gama de procesos biológicos, incluida la formación de heterocromatina, la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional (Lachner y col., (2003) J. Cell Sci. 116: 2117-2124; Margueron y col., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176).

A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, si la metilación de histonas lleva a la activación o represión de la transcripción depende del sitio particular de metilación y del grado de metilación (por ejemplo, si un resto de lisina de histona particular está monometilado, dimetilado o trimetilado). Sin embargo, generalmente, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 se relaciona con el silenciamiento génico, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 generalmente se asocia con la expresión activa de genes. Además, la trimetilación y la metilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio de la transcripción de los genes transcritos activamente, mientras que la monometilación de H3K4 está asociada con secuencias potenciadoras.

Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa" tal como se cita en el presente documento, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácidos. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una H3 desmetilasa puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Como alternativa, una H4 desmetilasa puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen las desmetilasas que pueden desmetilar un sustrato monometilado, dimetilado y/o trimetilado. Además, las histonas desmetilasas pueden actuar sobre un sustrato de histona central metilado, un sustrato de mononucleosoma, un sustrato de dinucleosoma y/o un sustrato de oligonucleosoma, un sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera lisina desmetilasa descubierta fue la desmetilasa específica de lisina 1 (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 monometilado y dimetilado, usando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía histona desmetilasas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa H3K36 usando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contenía histona desmetilasa 1 (JHDM1/KDM2A).

Posteriormente se identificaron más proteínas que contienen el dominio JmjC y se pueden agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y solo dominio JmjC.

#### *Familia JMJD2*

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de histona desmetilasas que se sabe que desmetilan H3-K9 trimetilada y dimetilada, y fueron las primeras histona trimetildesmetilasas identificadas. En particular, se descubrió que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuye drásticamente los niveles de H3-K9 trimetilado y dimetilado, mientras aumenta los niveles de H3-K9 monometilado, lo que deslocalizó la proteína 1 de heterocromatina (HPI) y redujo los niveles generales de heterocromatina *in vivo*. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes encontradas en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias de JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, se sabe que desmetila H3K9 y H3K36 trimetilados. La desmetilación de histonas por JMJD2C tiene lugar a través de una reacción de hidroxilación dependiente de hierro y  $\alpha$ -cetoglutarato, en la que la descarboxilación oxidativa del  $\alpha$ -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato, y ferrilo y el ferrilo posteriormente hidroxila un grupo metilo de la lisina de H3K9, liberando formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAR $\gamma$  y se sabe que está implicado en la regulación de la autorrenovación en las células madre embrionarias.

#### *Familia JARID*

Tal como se usa en el presente documento, una "proteína JARID" incluye proteínas en la subfamilia JARID1 (por ejemplo, las proteínas JARID1 A, JARID1B, JARID1C y JARID1D) y la subfamilia JARID2, así como sus homólogos. Se puede encontrar una descripción adicional y una lista de proteínas JARID en Klose y col. (2006) Nature Reviews/Genetics 7: 715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo de zinc de C5HC2.

JARID1A, también llamado KDM5A o RBP2, inicialmente se encontró como un miembro de unión de la proteína retinoblastoma (Rb). Posteriormente, se descubrió que JARID 1A funcionaba como una desmetilasa de H3K4 trimetilado y metilado, y se ha descubierto que promueve el crecimiento celular, mientras inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la anulación de JARID1A de las células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce senescencia y diferenciación, y causa pérdida de pluripotencia de las células madre embrionarias *in vitro*. Se ha descubierto que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se ha descubierto que la pérdida de JARID 1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer en ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de la histona desmetilasa de la proteína de unión al retinoblastoma 2 (RBP2) suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de *Rb1* o *Men1* (Lin y col. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 16 de agosto de 2011, 108(33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y lleva a la conclusión de que los fármacos inhibidores de RBP2 tendrían actividad

anticancerígena.

JARID1B, también conocido como KDM5B y PLU1, se descubrió originalmente en experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina cinasa HER2. Se ha descubierto consistentemente que JARID1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque se ha encontrado restricción de JARID1B en tejidos adultos normales, con la excepción de los testículos. Además, se ha descubierto que el 90 % de los carcinomas ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha descubierto que JARID1B está regulado positivamente en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna, y también se ha descubierto que está regulado positivamente en el cáncer de vejiga y cáncer de pulmón (SCLC y NSCLC). También se ha descubierto que JARID1B reprime genes supresores de tumores tales como BRCA1, CAV1 y 14-3-3 $\sigma$ , y se descubrió que la atenuación génica de JARID1B aumentó los niveles de H3K4 trimetilado en estos genes.

En una realización adicional es un compuesto de fórmula (I) para su uso en la inhibición de una enzima histona desmetilasa.

Además se desvela en el presente documento que la enzima histona desmetilasa comprende un dominio JmjC. Además, la enzima histona desmetilasa es JMJD2C.

## 15 Procedimientos de tratamiento

En el presente documento se desvelan procedimientos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, ya sea en general o con respecto a uno o más genes diana específicos. La desmetilación se puede modular para controlar una variedad de funciones celulares, incluyendo, sin limitación: la diferenciación; la proliferación; la apoptosis; la tumorigénesis, la leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; la pérdida de cabello; o la diferenciación sexual. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la invención desvela un procedimiento para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histonas en un sujeto que lo necesita modulando la actividad de una desmetilasa que comprende un dominio JmjC (por ejemplo, una histona desmetilasa tal como una proteína o proteínas JMJD2C).

En una realización adicional es un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer en sujetos que lo necesitan.

Dicho cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

Además, se describe en el presente documento un procedimiento para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida la función del gen del retinoblastoma (*RB1*).

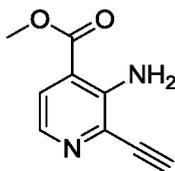
Dicho procedimiento para inhibir el crecimiento de un tumor comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida la función del gen de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (*Men1*).

## Ejemplos

### 35 I. Síntesis química

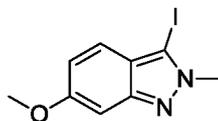
A menos que se indique otra cosa, los reactivos y disolventes se utilizaron según se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y objetos de cristal secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. Se realizaron cromatografía en columna y cromatografía de capa fina (TLC) sobre gel de sílice a menos que se indique otra cosa. Los espectros se dan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento, J, se indican en Hercios. Para espectros de protón, el pico de disolvente se utilizó como pico de referencia.

**Preparación 1a:** 3-Amino-2-etinilpiridin-4-carboxilato de metilo



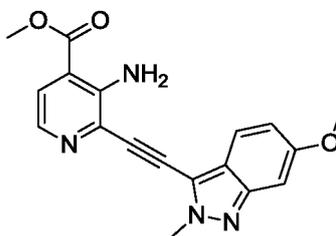
Una mezcla de 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (1,86 g, 10 mmol), TMS-acetileno (1,18 g, 12 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 mg, 0,50 mmol), CuI (48 mg, 0,25 mmol), TEA (5,05 g, 50 mmol) y acetonitrilo (50 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró y se disolvió de nuevo en THF (10 ml). La mezcla se enfrió 0 °C y se añadió gota a gota TBAF (1 M, 0,35 ml), y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 10/1 a 5/1) para proporcionar 1,1 g, (62 %) del compuesto del título en

forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $C_9H_8N_2O_2$ , 177; Encontrado, 177. **Preparación 1b:** 3-Yodo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol



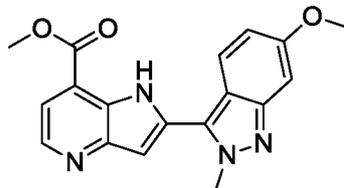
5 A una mezcla de 6-metoxi-2-metil-2H-indazol (900 mg, 5,55 mmol) en DMF (30 ml) se añadió KOH (1,25 g, 22,2 mmol), seguido de la adición en porciones de  $I_2$  (3,0 g, 22 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con  $NaHCO_3$  (sat., 20 ml) y el contenido se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 2/1) para proporcionar 1,19 g (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $C_9H_8N_2O$ , 289; Encontrado, 289.

**Preparación 1c:** 3-Amino-2-[2-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo



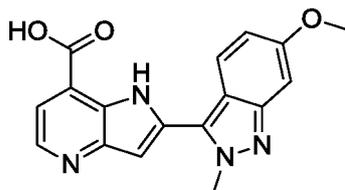
15 Un matraz de fondo redondo cargado con 3-yodo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol (432 mg, 1,50 mmol) en acetonitrilo (10 ml), 3-amino-2-etnilpiridin-4-carboxilato de metilo (264 mg, 1,50 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (53 mg, 0,075 mmol), CuI (8 mg, 0,04 mmol) y TEA (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min y se dejó en agitación a 40 °C durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 1/2) para proporcionar 154 mg (30 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. [M+H] Calc. para  $C_{18}H_{16}N_4O_3$ , 337; Encontrado, 337.

**Preparación 1d:** 2-(6-Metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



20 Un matraz de fondo redondo cargado con 3-amino-2-[2-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo (154 mg, 0,458 mmol) en DMF (10 ml),  $CaCO_3$  (46 mg, 0,46 mmol) y CuI (22 mg, 0,11 mmol) se purgó con nitrógeno y se agitó durante 12 h a 120 °C. La reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 20 mg (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $C_{18}H_{16}N_4O_3$ , 337; Encontrado, 337.

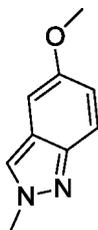
**Ejemplo 1:** Ácido 2-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



30 Un matraz de fondo redondo cargado con 2-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (20 mg, 0,059 mmol) en THF (1 ml),  $LiOH \cdot H_2O$  (5 mg, 0,12 mmol) y agua (1 ml) se dejó en agitación a ta durante 3 h. El pH se ajustó a 6~7 con HCl (1 N) y el precipitado se filtró. El sólido se lavó con diclorometano y se secó para proporcionar 13 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  4,11 (3H, s), 4,25 (3H, s), 7,23 (1H,  $J = 9,3$  Hz, d), 7,50-7,53 (2H, m), 7,83 (1H,  $J = 9,0$  Hz, d), 8,45-8,49 (2H, m), 12,79 (1H, s). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza

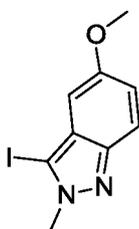
es >95 %, Tr = 2,804 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 323; Encontrado, 323.

**Preparación 2a:** 5-Metoxi-2-metil-2H-indazol



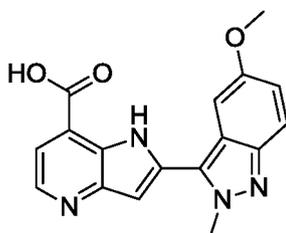
5 A una solución de 5-metoxi-indazol (1,0 g, 6,7 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió BF<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (1,3 g, 8,9 mmol). La solución se agitó a ta durante 3 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los materiales orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE /EA = 2/1) para proporcionar 0,64 g (59 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O, 163; Encontrado, 163.

**Preparación 2b:** 3-Yodo-5-metoxi-2-metil-2H-indazol



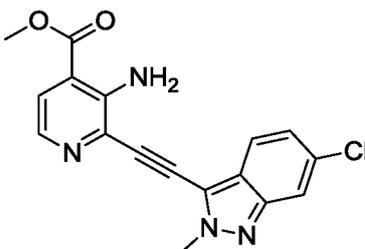
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70 % a partir de 5-metoxi-2-metil-2H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 1b. [M+H] Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 289; Encontrado, 289.

**Ejemplo 2:** Ácido 2-(5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total <10 %, partiendo de la Preparación 2b de acuerdo con la secuencia de procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (Preparación 1c, Preparación 1d, Ejemplo 1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,78 (3H, s), 4,22 (3H, s), 6,97-7,01 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,59-7,63 (2H, m), 8,55-8,57 (1H, m), 11,62 (1H, s). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de TFA): la pureza es >95 %, Tr = 2,853 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 323; Encontrado, 323.

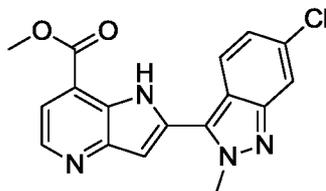
20 **Preparación 3a:** 3-Amino-2-[2-(6-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo



25 Una mezcla de 3-amino-2-etnilpiridin-4-carboxilato de metilo (176 mg, 1 mmol), 6-cloro-3-yodo-2-metil-2H-indazol (1 mmol), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,025 mmol), Xphos (24 mg, 0,05 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (552 mg, 4 mmol) y acetonitrilo (10 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 5/1 ~2/1) para proporcionar 300 mg (88 %) del compuesto del

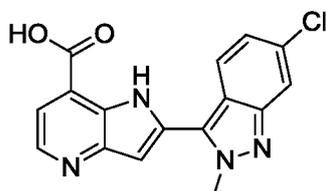
título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $C_{17}H_{13}ClN_4O_2$ , 341; Encontrado, 341.

**Preparación 3b:** 2-(6-Cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



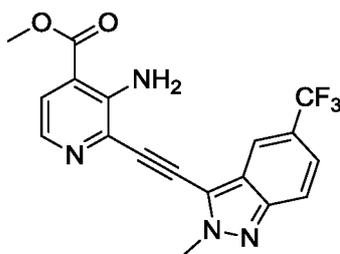
5 Una mezcla de la Preparación 3a (170 mg, 0,5 mmol),  $CaCO_3$  (100 mg, 1 mmol), CuI (24 mg, 0,125 mmol) y DMF (10 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó durante 1 h a 120 °C. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 65 mg (38 %) del compuesto del título. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  3,99 (3H, s), 4,27 (3H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,70-7,82 (3H, m), 8,62 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 11,86 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %, Tr = 3,930 min. [M+H] Calc. para  $C_{17}H_{13}ClN_4O_2$ , 341; Encontrado, 341.

10 **Ejemplo 3:** Ácido 2-(6-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



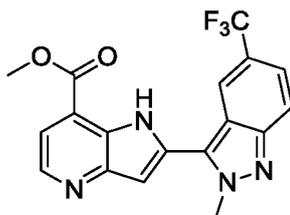
15 Una mezcla de la Preparación 3b (0,16 mmol) y NaOH (14 mg, 0,35 mmol) en metanol (1 ml) y agua (1 ml) se calentó a 60 °C durante 15 min. La solución se enfrió a ta y el pH se ajustó a 3~4 con HCl ac. 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración, lavando con DCM, y se secó al vacío para dar 20 mg (60 %) del compuesto del título. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  4,27 (3H, s), 7,15-7,19 (2H, m), 7,68-7,80 (3H, m), 8,60 (1H, s), 11,82 (1H, a). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %, Tr = 2,482 min. [M+H] Calc. para  $C_{16}H_{11}ClN_4O_2$ , 327; Encontrado, 327.

**Preparación 4a:** 3-Amino-2-{2-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-indazol-3-il]etinil}piridin-4-carboxilato de metilo

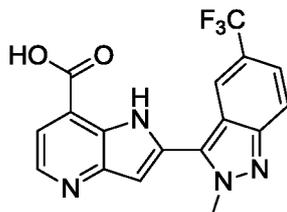


20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % a partir de 3-yodo-2-metil-5-(trifluorometil)-2H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calc. para  $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$ , 375; Encontrado, 375.

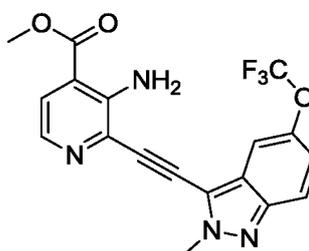
**Preparación 4b:** 2-[2-Metil-5-(trifluorometil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



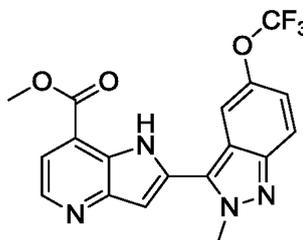
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % a partir de la Preparación 4a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3b. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  4,01 (3H, s), 4,32 (3H, s), 7,30 (1H, s), 7,55-7,59 (1H, m), 7,71-7,73 (1H, m), 7,93 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 8,10 (1H, s), 8,62-8,64 (1H, m), 11,97 (1H, s). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %, Tr = 3,766 min. [M+H] Calc. para  $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$ , 375; Encontrado, 375.

**Ejemplo 4:** Ácido 2-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

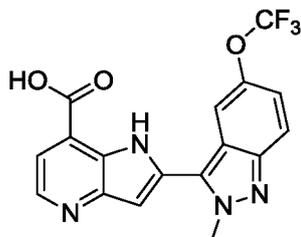
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70 % a partir de la Preparación 4b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,31 (3H, s), 7,26 (1H, s), 7,56 (1H, d, *J* = 9,2Hz), 7,68 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,09 (1H, s), 8,59-8,63 (1H, m), 11,91 (1H, s), 13,81 (1H, a). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 2,371 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 361; Encontrado, 361.

**Preparación 5a:** 3-Amino-2-{2-[2-metil-5-(trifluorometoxi)-2H-indazol-3-il]etnil}piridin-4-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79 % a partir 3-yodo-2-metil-5-(trifluorometoxi)-2H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 391; Encontrado, 391.

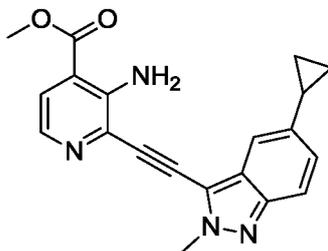
**Preparación 5b:** 2-[2-Metil-5-(trifluorometoxi)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 66 % a partir de la Preparación 5a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3b. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,99 (3H, s), 4,29 (3H, s), 7,22 (1H, s), 7,32-7,34 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,71 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,62 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 11,86 (1H, s). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 3,857 min. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 391; Encontrado, 391.

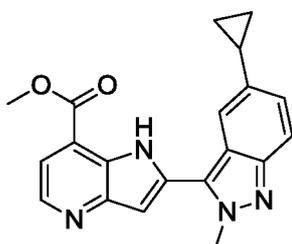
**Ejemplo 5:** Ácido 2-[2-metil-5-(trifluorometoxi)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % a partir de la Preparación 5b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,29 (3H, s), 7,19 (1H, s), 7,31-7,33 (1H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,60 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 11,82 (1H, s), 13,83 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 2,610 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 377; Encontrado, 377.

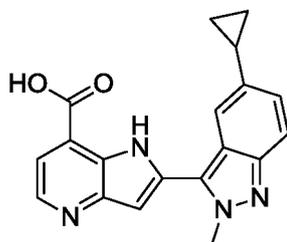
25

**Preparación 6a:** 3-Amino-2-[2-(5-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo

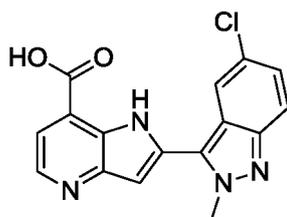
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81 % a partir de 5-ciclopropil-3-yodo-2-metil-2H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3a. [M+H] Calc. para  $C_{20}H_{18}N_4O_2$ , 347; Encontrado, 347.

5 **Preparación 6b:** 2-(5-Ciclopropil-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % a partir de la Preparación 6a de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3b. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,76-0,78 (2H, m), 0,98-1,02 (2H, m), 2,02-2,04 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,37 (3H, s), 7,06-7,13 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,66-7,71 (1H, m), 8,66 (1H, d,  $J$  = 4,8 Hz), 9,94 (1H, s). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %,  $Tr$  = 3,972 min. [M+H] Calc. para  $C_{20}H_{18}N_4O_2$ , 347; Encontrado, 347.

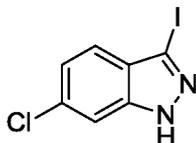
**Ejemplo 6:** Ácido 2-(5-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % a partir de la Preparación 6b de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,69-0,71 (2H, m), 0,91-0,94 (2H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 4,24 (3H, s), 7,04-7,12 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,57-7,65 (2H, m), 8,57 (1H, d,  $J$  = 5,2 Hz), 11,64 (1H, s), 13,76 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %,  $Tr$  = 2,612 min. [M+H] Calc. para  $C_{19}H_{16}N_4O_2$ , 333; Encontrado, 333.

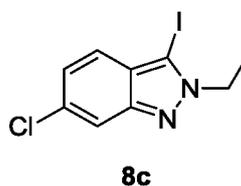
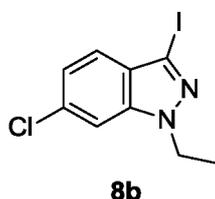
**Ejemplo 7:** Ácido 2-(5-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del <10 %, partiendo de 6-cloro-3-yodo-2-metil-2H-indazol de acuerdo con la secuencia de procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (Preparación 1c, Preparación 1d, Ejemplo 1). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  4,36 (3H, s), 6,66 (1H, s), 7,06 (1H, d,  $J$  = 4,6 Hz), 7,18 (1H, dd,  $J$  = 8,9, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d,  $J$  = 8,9 Hz), 7,89 (1H, s), 7,92 (1H, d,  $J$  = 4,6 Hz). [M+H] Calc. para  $C_{16}H_{11}ClN_4O_2$ , 327; Encontrado, 327.

25

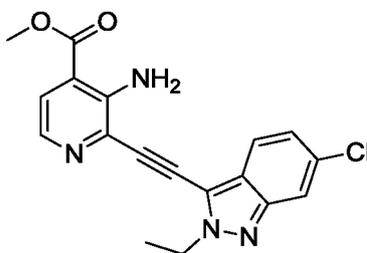
**Preparación 8a:** 6-Cloro-3-yodo-1H-indazol

5 A una solución de 6-cloro-indazol (3,0 g, 20 mmol) y KOH (4,2 g, 74 mmol) en DMF (80 ml) se añadió I<sub>2</sub> (10 g, 40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. (30 ml) y se extrajo con EA (50 ml). Los materiales orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 5/1) para proporcionar 3,9 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo. [M+H] Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClIN<sub>2</sub>, 279; Encontrado, 279.

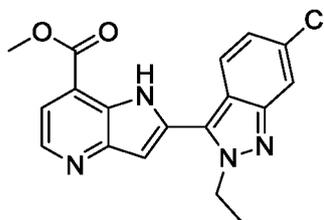
**Preparación 8b:** 6-Cloro-1-etil-3-yodo-1H-indazol**Preparación 8c:** 6-Cloro-2-etil-3-yodo-2H-indazol

10 Una mezcla de 6-cloro-3-yodo-1H-indazol (1,11 g, 4 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,11 g, 8 mmol) y yodoetano (1,6 ml, 20 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 1/1) para proporcionar los dos productos en forma de sólidos de color amarillo. 6-Cloro-1-etil-3-yodo-1H-indazol (866 mg, 60 %): [M+H] Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClIN<sub>2</sub>, 307; Encontrado, 307.

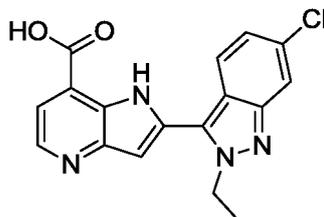
15 6-Cloro-2-etil-3-yodo-2H-indazol (260 mg, 18 %): [M+H] Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClIN<sub>2</sub>, 307; Encontrado, 307.

**Preparación 8d:** 3-Amino-2-[2-(6-cloro-2-etil-2H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo

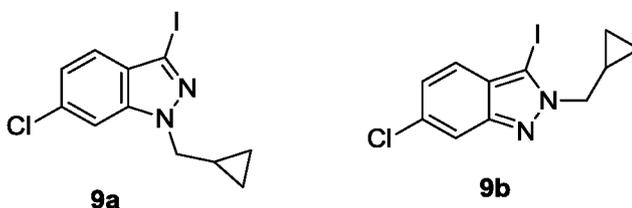
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % a partir de la Preparación 8c de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 355; Encontrado, 355.

**Preparación 8e:** 2-(6-Cloro-2-etil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 11 % a partir de la Preparación 8d de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,57 (3H, *J* = 7,2 Hz, t), 4,08 (3H, s), 4,64-4,70 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,60 (1H, d, *J* = 4,8 Hz). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 4,144 min. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 355; Encontrado, 355.

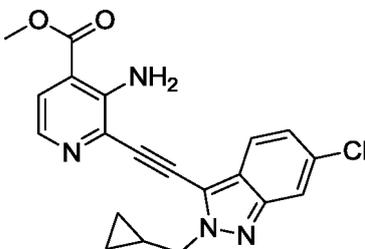
**Ejemplo 8:** Ácido 2-(6-cloro-2-etil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 64 % a partir de la Preparación 8e de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,45 (3H, *J* = 7,2 Hz, t), 4,56-4,58 (2H, m), 7,13-7,15 (2H, m), 7,68-7,72 (2H, m), 7,82 (1H, s), 8,62 (1H, *J* = 4,8 Hz, d), 11,93 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 2,872 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 341; Encontrado, 341.

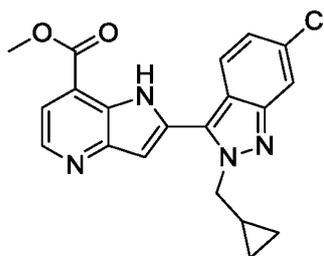
**Preparación 9a:** 6-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-3-yodo-1H-indazol**Preparación 9b:** 6-Cloro-2-(ciclopropilmetil)-3-yodo-2H-indazol

Los compuestos del título se prepararon a partir de (yodometil)ciclopropano y 6-cloro-3-yodo-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 8b y 8c. 6-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-3-yodo-1H-indazol: (61 %). [M+H] Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClIN<sub>2</sub>, 333; Encontrado, 333.

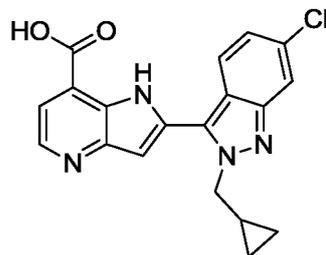
6-Cloro-2-(ciclopropilmetil)-3-yodo-2H-indazol: (19 %). [M+H] Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClIN<sub>2</sub>, 333; Encontrado, 333.

**Preparación 9c:** 3-Amino-2-{2-[6-cloro-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-3-il]etnil}piridin-4-carboxilato de metilo

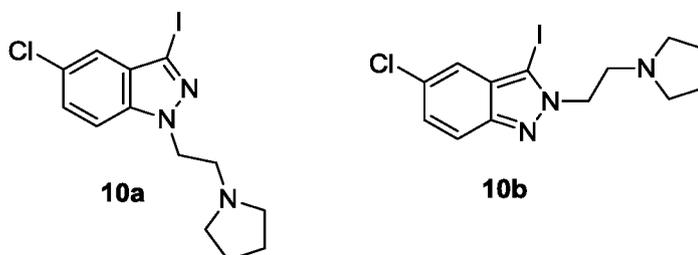
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82 % a partir de la Preparación 9b de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 381; Encontrado, 381.

**Preparación 9d:** 2-[6-Cloro-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % a partir de la Preparación 9c de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,30-0,32 (2H, m), 0,54-0,56 (2H, m), 1,34-1,37 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,51 (2H, *J* = 7,2 Hz, d), 7,11 (1H, s), 7,17 (1H, *J* = 8,0 Hz, d), 7,71-7,73 (2H, m), 7,84-7,85 (1H, m), 8,60 (1H, s). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 4,238 min. [M+H] Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 381; Encontrado, 381.

**Ejemplo 9:** Ácido 2-[6-cloro-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

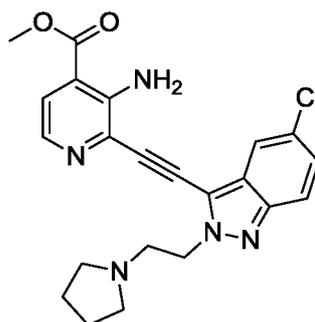
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 73 % a partir de la Preparación 9d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,24-0,28 (2H, m), 0,43-0,47 (2H, m), 1,24-1,29 (1H, m), 4,45 (2H, *J* = 7,2 Hz, d), 7,15-7,19 (2H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,64 (1H, *J* = 5,2 Hz), 12,03 (1H, a). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 2,741 min. [M+H] Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 367; Encontrado, 367.

**Preparación 10a:** 5-Cloro-3-yodo-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol**Preparación 10b:** 5-Cloro-3-yodo-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol

10 Los compuestos del título se prepararon a partir de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina y 5-cloro-3-yodo-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 8b y 8c.

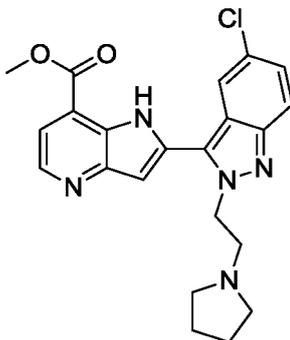
5-Cloro-3-yodo-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol (39 %). [M+H] Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClIN<sub>3</sub>, 376; Encontrado, 376.

5-Cloro-3-yodo-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol (21 %). [M+H] Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClIN<sub>3</sub>, 376; Encontrado, 376.

**15 Preparación 10c:** 3-Amino-2-(2-[5-cloro-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-3-il]etnil)piridin-4-carboxilato de metilo

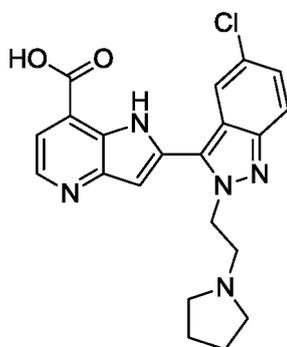
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69 % a partir de la Preparación 10b de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 424; Encontrado, 424.

**Preparación 10d:** 2-{5-Cloro-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-3-il}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



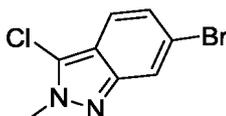
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35 % a partir de la Preparación 10c de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. Calc. para  $C_{22}H_{22}ClN_5O_2$ , 424; Encontrado, 424.

5 **Ejemplo 10:** Ácido 2-{5-cloro-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-3-il}-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-carboxílico



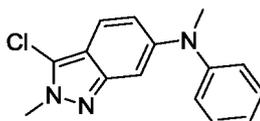
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69 % a partir de la Preparación 10d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  1,75 (4H, s a), 2,71 (4H, s a), 3,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,24 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,75-7,81 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H] Calc. para  $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$ , 410; Encontrado, 410.

**Preparación 11a:** 6-Bromo-3-cloro-2-metil-2H-indazol



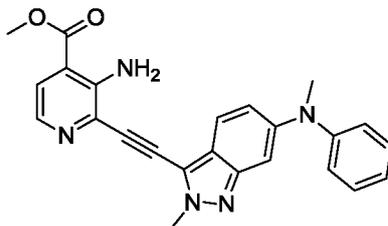
15 A una solución de 6-bromo-2-metil-2H-indazol (1,0 g, 4,7 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió  $SO_2Cl_2$  (0,58 ml, 7,1 mmol). La solución se agitó a ta durante 4 h. Se añadió NaOH ac. 2 M (60 ml) y la reacción se extrajo con EA (100 ml). Los materiales orgánicos se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE /EA = 5/1) para proporcionar 1,1 g (96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $C_8H_6BrClN_2$ , 245; Encontrado, 245.

**Preparación 11b:** 3-Cloro-N,2-dimetil-N-fenil-2H-indazol-6-amina

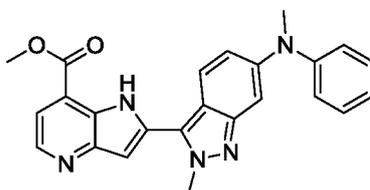


20 Una mezcla de 6-bromo-3-cloro-2-metil-2H-indazol (1,0 g, 4,10 mmol), N-metil-anilina (627 mg, 4,10 mmol),  $Pd_2dba_3$  (73 mg, 0,08 mmol), Xantphos (138 mg, 0,24 mmol) y *t*-BuOK (642 mg, 5,74 mmol) en tolueno (50 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante una noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 10/1) dio 222 mg (20 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para  $C_{15}H_{14}ClN_3$ , 272; Encontrado, 272.

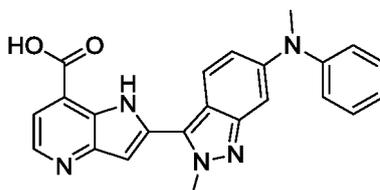
25

**Preparación 11c:** 3-Amino-2-(2-{2-metil-6-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il}etnil)piridin-4-carboxilato de metilo

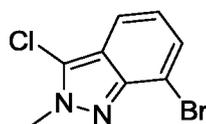
5 Una mezcla de la Preparación 11b (408 mg, 1,50 mmol), 3-amino-2-etnilpiridin-4-carboxilato de metilo (264 mg, 1,50 mmol), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,037 mmol), Xphos (36 mg, 0,075 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (828 mg, 6,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 110 °C durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 1/2) para proporcionar 308 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 412; Encontrado, 412.

**Preparación 11d:** 2-{2-Metil-6-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

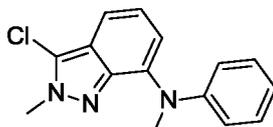
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % a partir de la Preparación 11c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3b. [M+H] Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 412; Encontrado, 412.

**Ejemplo 11:** Ácido 2-{2-metil-6-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

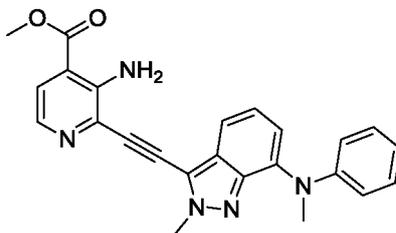
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 87 % a partir de la Preparación 11d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,34 (3H, s), 4,21 (3H, s), 6,80-6,84 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 6,99-7,02 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,24-7,29 (2H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 8,50 (1H, *J* = 4,8 Hz, d), 11,52 (1H, s). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de TFA): la pureza es >95 %, Tr = 3,449 min. [M+H] Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 398; Encontrado, 398.

**Preparación 12a:** 7-Bromo-3-cloro-2-metil-2H-indazol

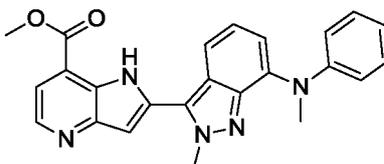
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 87 % a partir de 7-bromo-2-metil-2H-indazol de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11a. [M+H] Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrClN<sub>2</sub>, 245; Encontrado, 245.

**Preparación 12b:** 3-Cloro-N,2-dimetil-N-fenil-2H-indazol-7-amina

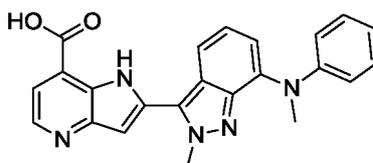
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29 % a partir de la Preparación 12a de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11b. [M+H] Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>, 272; Encontrado, 272.

**Preparación 12c:** 3-Amino-2-(2-{2-metil-7-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il}etnil)piridin-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37 % a partir de la Preparación 12b de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 11c. [M+H] Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 412; Encontrado, 412.

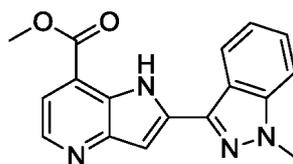
5 **Preparación 12d:** 2-{2-Metil-7-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20 % a partir de la Preparación 12c de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 3b. [M+H] Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 412; Encontrado, 412.

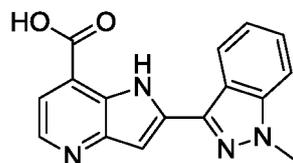
**Ejemplo 12:** Ácido 2-{2-metil-7-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 87 % a partir de la Preparación 12d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,46 (3H, s), 4,24 (3H, s), 6,77-6,84 (3H, m), 7,04-7,21 (5H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 8,51 (1H, *J* = 4,5 Hz, d), 11,56 (1H, s).

15 CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 3,531 min. [M+H] Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 398; Encontrado, 398.

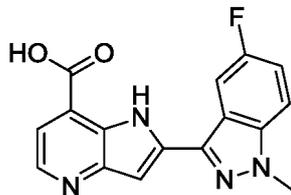
**Preparación 13a:** 2-(1-Metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

20 Se combinaron 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol), 1-(1-metil-1H-indazol-3-il)etanona (348 mg, 2,0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (120 mg) y ácido acético (85 µl, 1,5 mmol) en DMA (3 ml), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (50 mg, 0,1 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (276 mg, 1,3 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 16 h. La reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (ACN al 20-65 %/agua con 0,1 % de ácido fórmico) para dar 36 mg (12 %) del compuesto del título. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 307; Encontrado, 307.

**Ejemplo 13:** 2-Ácido (1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 72 % a partir de la Preparación 13a de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. [M+H] Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 293; Encontrado, 293.

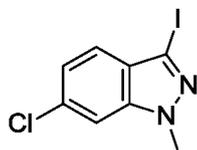
**Ejemplo 14:** Ácido 2-(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



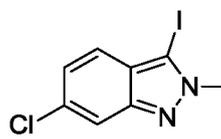
El compuesto del título se preparó con un rendimiento total del <10 %, partiendo de 5-fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indazol de acuerdo con la secuencia de procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (Preparación 1c, Preparación 1d, Ejemplo 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,19 (3H, s), 7,35-7,45 (3H, m), 7,80 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,25-8,32 (2H, m), 11,05 (1H, s). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de TFA): la pureza es >95 %, Tr = 2,853 min. [M+H] Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 311; Encontrado, 311.

**Preparación 15a:** 6-Cloro-3-yodo-1-metil-1H-indazol

**Preparación 15b:** 6-Cloro-3-yodo-2-metil-2H-indazol



**15a**

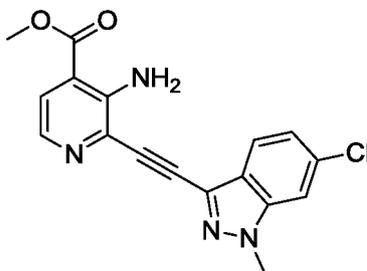


**15b**

Los compuestos del título se prepararon a partir de yodometano y 6-cloro-3-yodo-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 8b y 8c. 6-Cloro-3-yodo-1-metil-1H-indazol: (61 %). [M+H] Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClIN<sub>2</sub>, 293; Encontrado, 293.

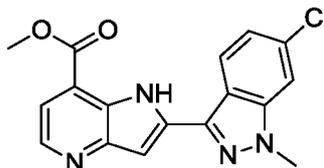
6-Cloro-3-yodo-2-metil-2H-indazol: (22 %). [M+H] Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClIN<sub>2</sub>, 293; Encontrado, 293.

**Preparación 15c:** 3-Amino-2-[2-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo

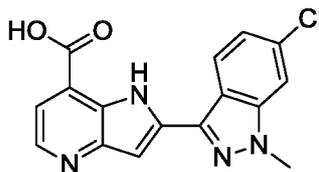


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 96 % a partir de la Preparación 15a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 341; Encontrado, 341.

**Preparación 15d:** 2-(6-Cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



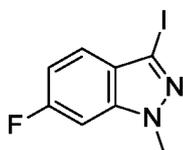
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % a partir de la Preparación 15c de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 4,20 (3H, s), 4,24 (3H, s), 7,40-7,46 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,03 (1H, J = 5,6 Hz, d), 8,16 (1H, J = 8,8 Hz, d), 8,64 (1H, J = 5,6 Hz, d). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): pureza > 95 %, Tr = 4,388 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 341; Encontrado, 341.

**Ejemplo 15:** Ácido 2-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

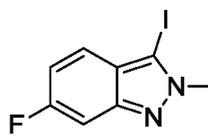
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67 % a partir de la Preparación 16d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,18 (3H, s), 7,31-7,34 (1H, m), 7,48-7,50 (1H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 7,98-8,00 (1H, m), 8,31-8,33 (1H, m), 8,53-8,55 (1H, m), 10,49 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 2,952 min. [M+H] Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 327; Encontrado, 327.

**Preparación 16a:** 6-Fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indazol

**Preparación 16b:** 6-Fluoro-3-yodo-2-metil-2H-indazol



16a

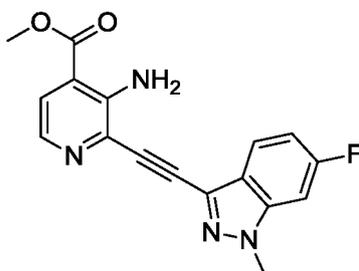


16b

10 Los compuestos del título se prepararon a partir de yodometano y 6-fluoro-3-yodo-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 8b y 8c. 6-Fluoro-3-yodo-1-metil-1H-indazol: (61 %). [M+H] Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FIN<sub>2</sub>, 277; Encontrado, 277.

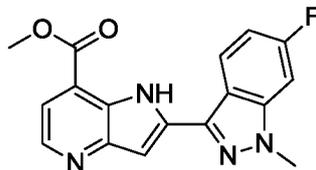
6-Fluoro-3-yodo-2-metil-2H-indazol: (20 %). [M+H] Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FIN<sub>2</sub>, 277; Encontrado, 277.

15 **Preparación 16c:** 3-Amino-2-[2-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo



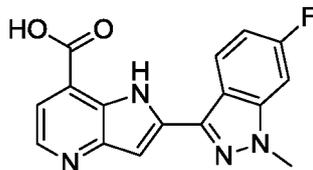
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % a partir de la Preparación 16a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 325; Encontrado, 325.

**Preparación 16d:** 2-(6-Fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

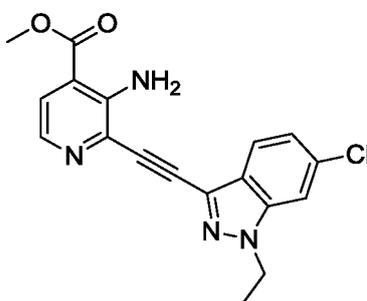


20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8 % a partir de la Preparación 16c de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,03 (3H, s), 4,16 (3H, s), 7,18-7,21 (1H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 8,55-8,58 (1H, m), 10,75 (1H, s). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 4,150 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 325; Encontrado, 325.

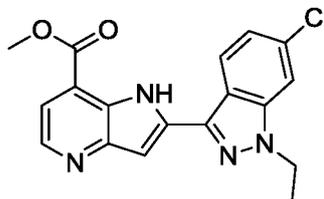
25

**Ejemplo 16:** Ácido 2-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

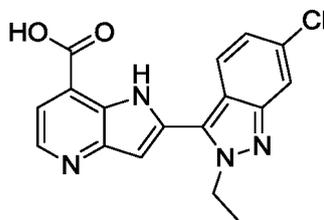
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67 % a partir de la Preparación 16d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,15 (3H, s), 7,19-7,21 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,59 (1H, *J* = 4,0 Hz, d), 7,68 (1H, *J* = 10,4 Hz, d), 8,33-8,36 (1H, m), 8,53 (1H, *J* = 4,8 Hz, d), 10,42 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 2,809 min. [M+H] Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 311; Encontrado, 311.

**Preparación 17a:** 3-Amino-2-[2-(6-cloro-1-etil-1H-indazol-3-il)etnil]piridin-4-carboxilato de metilo

- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45 % a partir de la Preparación 8b de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 355; Encontrado, 355.

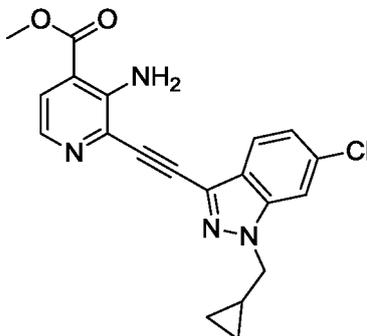
**Preparación 17b:** 2-(6-Cloro-1-etil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13 % a partir de la Preparación 17a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 1,62 (3H, *J* = 7,2 Hz, t), 4,18 (3H, s), 4,61-4,63 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,98 (1H, *J* = 5,6 Hz, d), 8,12 (1H, *J* = 4,8 Hz, d), 8,61 (1H, *J* = 5,6 Hz, d). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 4,628 min. [M+H] Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 355; Encontrado, 355.

**Ejemplo 17:** Ácido 2-(6-cloro-1-etil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

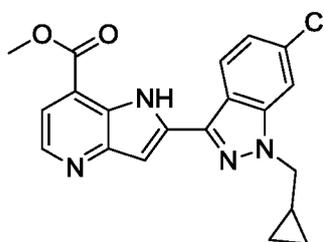
- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71 % a partir de la Preparación 17b de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,48 (3H, *J* = 6,8 Hz, t), 4,59-4,60 (2H, m), 7,34 (1H, *J* = 8,4 Hz, d), 7,50 (1H, s), 7,66 (1H, *J* = 4,4 Hz, d), 8,05 (1H, s), 8,31 (1H, *J* = 8,8 Hz, d), 8,57 (1H, *J* = 4,4 Hz, d), 10,66 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 3,115 min. [M+H] Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 341; Encontrado, 341.
- 25

**Preparación 18a:** 3-Amino-2-{2-[6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]etnil}piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % a partir de la Preparación 9a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>CN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 381; Encontrado, 381.

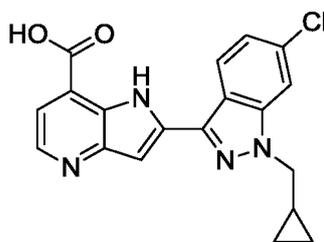
5 **Preparación 18b:** 2-[6-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir de la Preparación 18a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 0,52-0,56 (2H, m), 0,64-0,68 (2H, m), 1,46-1,48 (1H, m), 4,11 (3H, s), 4,40 (2H, *J* = 7,2 Hz, d), 7,28 (1H, s), 7,31-7,33 (1H, m), 7,71-7,77 (2H, m), 8,12 (1H, *J* = 8,4 Hz, d), 8,48 (1H, *J* = 5,2 Hz, d). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 4,848 min. [M+H] Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>CN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 381; Encontrado, 381.

10

**Ejemplo 18:** Ácido 2-[6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico

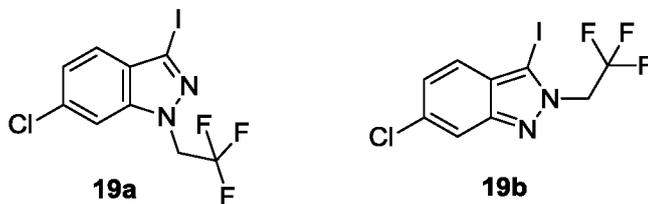


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % a partir de la Preparación 18b de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,47-0,54 (4H, m), 1,38-1,42 (1H, m), 4,46 (2H, *J* = 6,8 Hz, d), 7,31-7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,60 (1H, *J* = 4,8 Hz, d), 8,08 (1H, s), 8,33 (1H, *J* = 8,8 Hz, d), 8,54 (1H, *J* = 4,8 Hz, d), 10,45 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): la pureza es >95 %, Tr = 3,209 min. [M+H] Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 367; Encontrado, 367.

15

**Preparación 19a:** 6-Cloro-3-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol

20 **Preparación 19b:** 6-Cloro-3-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol

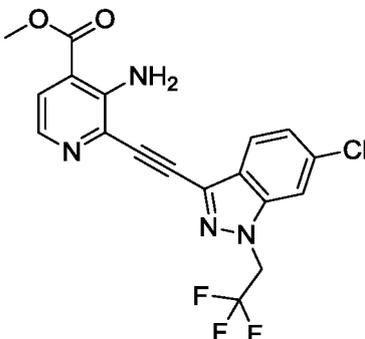


Los compuestos del título se prepararon a partir de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano y 6-cloro-3-yodo-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 8b y 8c.

6-Cloro-3-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol: (60 %). [M+H] Calc. para  $C_9H_5ClF_3N_2$ , 361; Encontrado, 361.

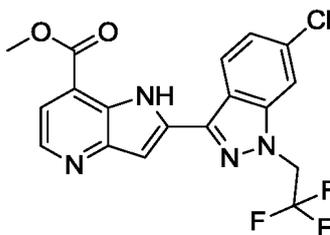
6-Cloro-3-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol: (20 %). [M+H] Calc. para  $C_9H_5ClF_3N_2$ , 361; Encontrado, 361.

**Preparación 19c:** 3-Amino-2-{2-[6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]etinil}piridin-4-carboxilato de metilo



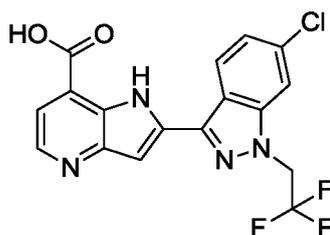
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78 % a partir de la Preparación 19a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para  $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2$ , 409; Encontrado, 409.

**Preparación 19d:** 2-[6-Cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



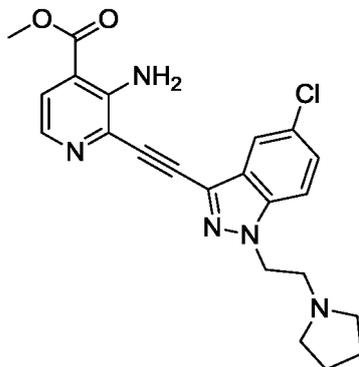
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13 % a partir de la Preparación 19c de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. RMN  $^1H$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  4,11 (3H, s), 5,34-5,41 (2H, m), 7,35 (s, 1H), 7,39-7,41 (1H, m), 7,74 (1H,  $J$  = 5,2 Hz, d), 7,85 (1H, s), 8,17 (1H,  $J$  = 8,8 Hz, d), 8,51 (1H,  $J$  = 5,2 Hz, d). CLEM (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %, Tr = 4,583 min. [M+H] Calc. para  $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2$ , 409; Encontrado, 409.

**Ejemplo 19:** Ácido 2-[6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



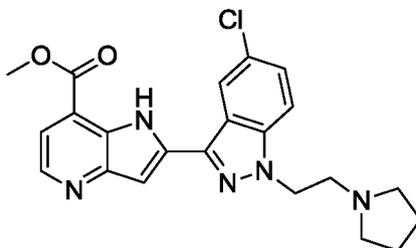
- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74 % a partir de la Preparación 19d de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5,64-5,67 (2H, m), 7,41-7,43 (1H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,39 (1H,  $J$  = 8,4 Hz, d), 8,57 (1H,  $J$  = 4,8 Hz, d), 10,46 (1H, s a). CLEM (fase móvil: 10 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $NH_4Ac$ ): la pureza es >95 %, Tr = 3,231 min. [M+H] Calc. para  $C_{17}H_{10}ClF_3N_4O_2$ , 395; Encontrado, 395.
- 20

**Preparación 20a:** 3-Amino-2-(2-{5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il}etnil)piridin-4-carboxilato de metilo



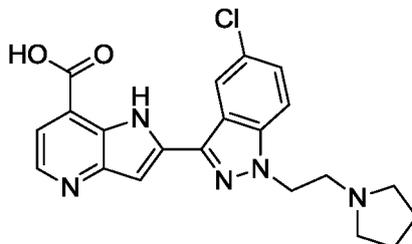
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65 % a partir de la Preparación 10a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para  $C_{22}H_{22}ClN_5O_2$ , 424; Encontrado, 424.

5 **Preparación 20b:** 2-{5-Cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



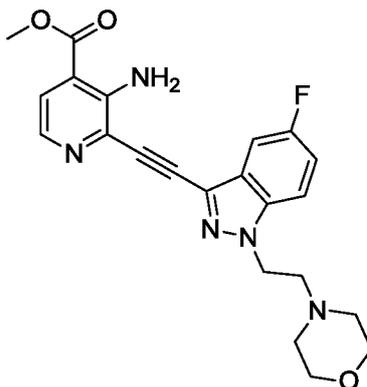
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39 % a partir de la Preparación 20a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. Calc. para  $C_{22}H_{22}ClN_5O_2$ , 424; Encontrado, 424.

**Ejemplo 20:** Ácido 2-{5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



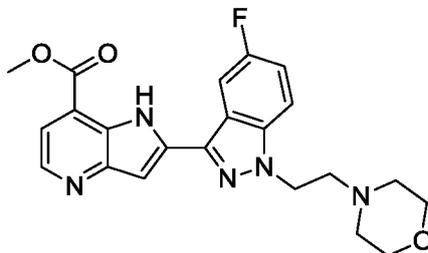
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 66 % a partir de la Preparación 20b de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,91 (4H, s a), 2,67 (4H, s a), 3,62-3,77 (2H, m), 4,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,56-7,65 (3H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 10,54 (1H, s). [M+H] Calc. para  $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$ , 410; Encontrado, 410.

15 **Preparación 21a:** 3-Amino-2-(2-{5-fluoro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il}etnil)piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59 % a partir de 5-fluoro-3-yodo-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol (Véase Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2014/171432) de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1c. [M+H] Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 424; Encontrado, 424.

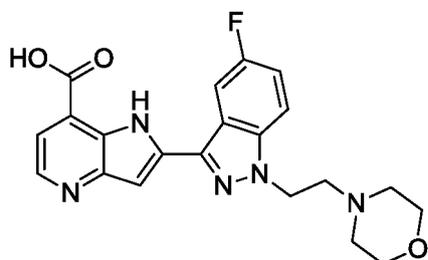
**Preparación 21b:** 2-{5-Fluoro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % a partir de la Preparación 21a de acuerdo con el procedimiento general indicado para la Preparación 1d. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 424; Encontrado, 424.

**Ejemplo 21:** Ácido 2-{5-fluoro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il}-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 68 % a partir de la Preparación 21b de acuerdo con el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,67 (4H, s a), 3,02 (2H, s a), 3,59 (4H, s a), 4,76 (2H, s a), 7,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 9,2, 4,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,56 (1H, s). [M+H] Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 410; Encontrado, 410.

## II. Evaluación biológica

### 15 **Ejemplo 1:** Ensayo de inhibición enzimática *in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad desmetilasa de JMJD2C. El JMJD2C expresado por baculovirus (número de referencia de GenBank BC143571, AA 2-372) se adquirió de BPS Bioscience (N.º de cat. 50105).

#### *Ensayo de JMJD2C*

- 20 Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad desmetilasa de JMJD2C. El JMJD2C expresado por baculovirus (número de referencia de GenBank BC143571, AA 2-372) se adquirió de BPS Bioscience (N.º de cat. 50105).

La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en un formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0,3 nM, Péptido marcado con biotina H3K9me3 300 nM (N.º de cat. de Anaspec 64360), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, a pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, TCEP 0,5 mM, 0,2 mg/ml de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de amonio y hierro (II) 2 μM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink estreptavidina-alfococianina (Prozyme) y anticuerpos anti-lisina 9 de histona H3 dimetilada marcada con Europio (H3K9me2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en el tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: se añadieron a cada pocillo de la placa 2 μl de la mezcla de péptido H3K9me3 marcado con biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μM con 2 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 %, seguido por la adición de 2 μl de JMJD2C 0,9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se terminó mediante la adición de 6 μl de EDTA 5 mM en tampón de detección LANCE que contiene estreptavidina-alfococianina 100 nM y anticuerpo anti-H3K9me2 marcado con Europio 2 nM. Las placas se leyeron mediante el lector EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una proporción (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (CI<sub>50</sub>).

35

Se cuantificó la capacidad de los compuestos de piridina desvelados en el presente documento para inhibir la actividad desmetilasa y se determinó el respectivo valor de  $CI_{50}$ . La Tabla 3 proporciona los valores de  $CI_{50}$  de diversos compuestos desvelados en el presente documento.

5 Se cuantificó la capacidad de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la actividad de desmetilasa y se determinó el valor de  $CI_{50}$ . La Tabla 3 proporciona los valores de  $CI_{50}$  de diversos compuestos desvelados en el presente documento.

TABLA 3

Ejemplo de síntesis de compuestos químicos	Nombre del compuesto químico	$CI_{50}$ de JMJD2C ( $\mu$ M)
1	ácido 2-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
2	ácido 2-(5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
3	ácido 2-(6-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
4	ácido 2-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
5	ácido 2-[2-metil-5-(trifluorometoxi)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
6	ácido 2-(5-ciclopropil-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
7	ácido 2-(5-cloro-2-metil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
8	ácido 2-(6-cloro-2-etil-2H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
9	ácido 2-[6-cloro-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
10	ácido 2-[5-cloro-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
11	ácido 2-[2-metil-6-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
12	ácido 2-[2-metil-7-[metil(fenil)amino]-2H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
13	ácido 2-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
14	ácido 2-(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
15	ácido 2-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
16	ácido 2-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
17	ácido 2-(6-cloro-1-etil-1H-indazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
18	ácido 2-[6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C

(continuación)

Ejemplo de síntesis de compuestos químicos	Nombre del compuesto químico	CI <sub>50</sub> de JMJD2C (µM)
19	ácido 2-[6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C
20	ácido 2-[5-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	B
21	ácido 2-[5-fluoro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol-3-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-carboxílico	C

Nota: Los datos de CI<sub>50</sub> del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos:  
A: ≤ 0,10 µM  
B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM  
C: > 1,0 µM a ≤ 10 µM D: > 10 µM

**Ejemplo 2:** Ensayo *in vitro* basado en células

El ensayo celular primario para la inhibición de JMJD2C es un ensayo que mide la proliferación celular a través de la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) después de 168 horas de incubación del compuesto. Las líneas celulares probadas incluyen la línea celular amplificada por el gen JMJD2C KYSE-150. Este es un ensayo ELISA cuantitativo que mide la incorporación de ADN de BrdU durante la fase S como una lectura directa de la proliferación celular.

Principio del ensayo: Este es un inmunoensayo colorimétrico para la cuantificación de la proliferación celular. Las células tratadas durante 168 horas con compuestos de ensayo se analizan para determinar su capacidad para pasar por la fase S como una medida de su potencial proliferativo.

Procedimiento de ensayo: La línea celular de carcinoma esofágico humano KYSE-150 (SMAD4 mut, TP53 mut) se sembró a 2.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos tratada con cultivo tisular. Después de incubación durante la noche, las células se trataron con compuesto en una serie de dilución de 11 puntos con concentraciones finales que varían de 100 µM a 2 nM. Después se incubaron las células en presencia de compuesto durante 168 horas. Después de la incubación del compuesto, las células se analizaron usando un ELISA de proliferación celular BrdU (Roche). Las células se incubaron primero con reactivo de marcaje de BrdU durante 2 horas. Después de 2 horas, las células que incorporaron BrdU se fijaron y desnaturalizaron, se sondearon con un anticuerpo anti-BrdU-Peroxidasa durante 1,5 horas y se lavaron. Finalmente, se añadió un sustrato de tetrametilbencidina peroxidasa a cada pocillo durante 15 minutos seguido de una solución de parada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La placa se leyó a 450 nm, y los datos de densidad óptica sin procesar se transfirieron a XLFit (IDBS) para el cálculo de la CI<sub>50</sub> usando la fórmula: ajuste =  $(D + ((V_{\text{máx}} * (x^n)) / ((x^n) + (K_m^n))))$

La Tabla 4 proporciona los valores de CI<sub>50</sub> celulares de diversos compuestos desvelados en el presente documento.

**Tabla 4**

Ejemplo	CI <sub>50</sub> celular (µM)	Ejemplo	CI <sub>50</sub> celular (µM)
10d	D	16	D
11	A		

Nota: Los datos de CI<sub>50</sub> celular del ensayo se designan dentro de los siguientes intervalos:  
A: ≤ 0,10 µM  
B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM  
C: > 1,0 µM a ≤ 10 µM D: > 10 µM

**Ejemplo 3:** Estudio de xenografía *in vivo*

Los gránulos de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de estradiol 17-β se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10 % a CO<sub>2</sub> al 5 %, a 37 °C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50 % (sin suero) y Matrigel al 50 % a 1X10<sup>7</sup> células/ml. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de los gránulos y el volumen del tumor (largo x ancho<sup>2</sup>/2) se controla cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de -200 mm<sup>3</sup> los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen tumoral y el peso corporal se controlan cada dos semanas durante todo el estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

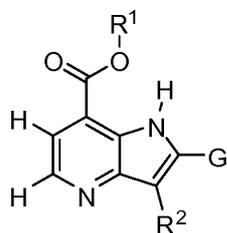
**III. Preparación de formas de dosificación farmacéutica**

**Ejemplo 1:** Comprimido oral

5 Se prepara un comprimido mezclando el 48 % en peso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el 45 % en peso de celulosa microcristalina, el 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y el 2 % en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene a 250-500 mg.

REIVINDICACIONES

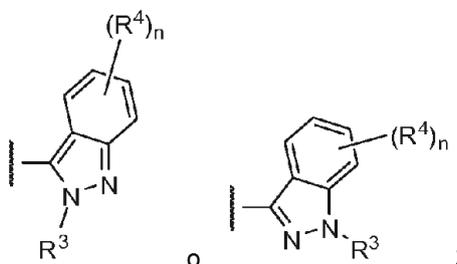
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I),



Fórmula (I)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo;  
G es

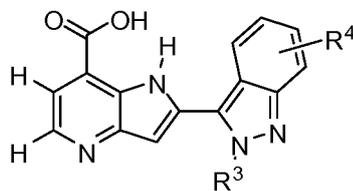


10 n es 0, 1 o 2;  
R<sup>3</sup> es alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;  
R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo, alcoxi, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o X-R<sup>5</sup>; en la que:

X es -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O-, -S- o -NR<sup>1</sup>-; y  
R<sup>5</sup> es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

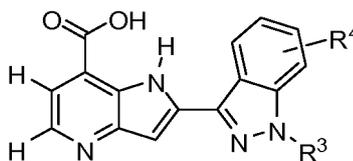
15 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y metilo y/o en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (1a):



Fórmula (1a),

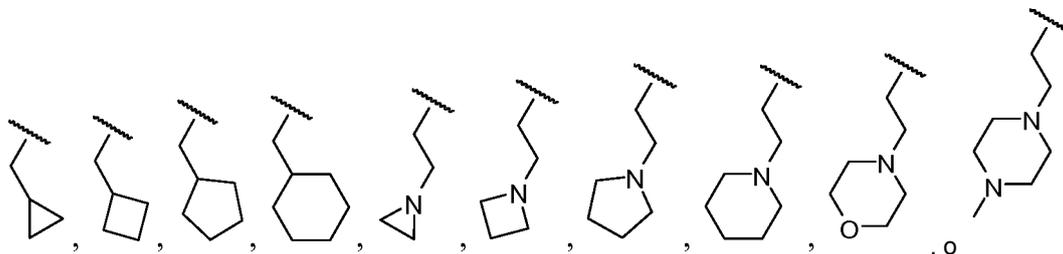
20 o en el que el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (1b):



Fórmula (1b).

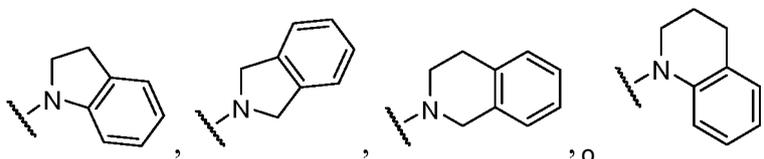
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, metilo, alquilo sustituido con al menos un halógeno, carbociclilalquilo y heterociclilalquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre un grupo que consiste en:



5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, cloro, flúor, alquilo sustituido con al menos un halógeno, -CF<sub>3</sub>, alcoxi, metoxi, alcoxi sustituido con al menos un halógeno, -OCF<sub>3</sub>, carbociclilo y heterociclilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en:



10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es X-R<sup>5</sup>.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es -O-, o

en el que X es -S-, o

15 en la que X es -NR<sup>1</sup>-; y R<sup>1</sup> es metilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es arilo o heteroarilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, alquilo, alquinilo, alcoxi o carbociclo, o en el que el heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, alquilo, alquinilo, alcoxi o carbociclo.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 11 o la composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso como un medicamento.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 11 o la composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso en la inhibición de una enzima histona desmetilasa.

25 15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 11 o la composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento del cáncer.