



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 317 244**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05747418 .1**

(96) Fecha de presentación : **07.06.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1753764**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

(54) Título: **Derivados de pirrolopiridina.**

(30) Prioridad: **09.06.2004 GB 0412908**  
**11.11.2004 GB 0424950**

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**  
**Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2009**

(72) Inventor/es: **Eatherton, Andrew, John;**  
**Giblin, Gerard, Martin, Paul;**  
**Johnson, Matthew, Russell;**  
**Mitchell, William, Leonard;**  
**Perboni, Alcide y**  
**Slingsby, Brian, Peter**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2009**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de pirrolopiridina.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrolopiridina, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades, particularmente dolor, que se producen directa o indirectamente por un aumento o reducción de la actividad del receptor de cannabinoides.

10 Los cannabinoides son una clase específica de compuestos psicoactivos presentes en el cannabis indio (*Cannabis sativa*) que incluye aproximadamente 60 moléculas diferentes, siendo las más representativas cannabionol, cannabidiol y varios isómeros de tetrahidrocannabinol. El conocimiento de la actividad terapéutica del cannabis data de las antiguas dinastías de China, donde, hace 5000 años, el cannabis se usaba para el tratamiento del asma, la migraña y algunos trastornos ginecológicos. Posteriormente, estos usos llegaron a estar de tal manera establecidos que, en torno a 1850, se incluyeron los extractos de cannabis en la Farmacopea de Estados Unidos y allí permanecieron hasta 1947.

15 Se sabe que los cannabinoides producen diferentes efectos sobre diversos sistemas y/u órganos, siendo los más importantes sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular. Estos efectos incluyen alteraciones en la memoria y en la cognición, euforia y sedación. Los cannabinoides también aumentan el ritmo cardíaco y varían la presión arterial sistémica. También se han observado efectos periféricos relacionados con constricción bronquial, 20 inmunomodulación e inflamación. La capacidad de los cannabinoides de reducir la presión intraocular y afectar a los sistemas respiratorio y endocrino también está bien documentada. Véase, por ejemplo, L.E. Hollister, "Health Aspects of Cannabis", *Pharmacological Reviews*, vol. 38, páginas 1-20, (1986). Más recientemente, se ha encontrado que los cannabinoides suprimen las respuestas inmunitarias celulares y humorales y presentan propiedades antiinflamatorias. Wirth *et al.*, "Antiinflammatory Properties of Cannabichrome", *Life Science*, Vol. 26, pág. 1991-1995, (1980).

25 A pesar de los efectos beneficiosos antes indicados, el uso terapéutico del cannabis es polémico, tanto debido a sus efectos psicoactivos relevantes (que producen dependencia y adicción), como debido a múltiples efectos secundarios que aún no se han esclarecido completamente. Aunque el trabajo en este campo se ha continuado desde los años 40, las pruebas que indican que los efectos periféricos de los cannabinoides están mediados directamente y no son secundarios 30 a un efecto sobre el SNC, han estado limitadas por la falta de caracterización del receptor, la falta de información en relación con un ligando endógeno de cannabinoides y, hasta hace poco, la falta de compuestos selectivos para subtipos del receptor.

35 Se descubrió que el primer receptor de cannabinoides estaba localizado principalmente en el cerebro, en líneas de células neurales y, sólo en una menor medida, a nivel periférico. En vista de su localización, se le denominó el receptor central ("CB1"). Véase Matsuda *et al.*, "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA", *Nature*, Vol. 346, pág. 561-564 (1990). El segundo receptor de cannabinoides ("CB2") se identificó en el bazo, y se supuso que modulaba los efectos no psicoactivos de los cannabinoides. Véase Munro *et al.*, "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids", *Nature*, Vol. 365, páginas 61-65 (1993).

40 Recientemente se han preparado algunos compuestos que pueden actuar como agonistas sobre los dos receptores de cannabinoides. Por ejemplo, se conoce el uso de derivados de dihidroxipirrol-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazina en el tratamiento de glaucoma y el uso de derivados de 1,5-difenilpirazol como inmunomoduladores o agentes psicotrópicos en el tratamiento de diversas neuropatologías, migraña, epilepsia, glaucoma, etc. Véanse la patente de Estados Unidos nº 5.112.820 y el documento EP 576357, respectivamente. Sin embargo, como estos compuestos son activos tanto sobre el receptor CB1 como sobre el receptor CB2, pueden producir efectos psicoactivos graves.

45 Las indicaciones anteriores y la localización preferente del receptor CB2 en el sistema inmunitario confirman un papel específico de CB2 en la modulación de la respuesta inmunitaria y antiinflamatoria frente a estímulos de diferentes fuentes.

50 El tamaño total de la población de pacientes que padece dolor es amplio (casi 300 millones), dominado por los que padecen dolor de espalda, dolor osteoartírico y dolor postoperatorio. Se produce dolor neuropático (asociado a lesiones neuronales tales como las inducidas por la diabetes, VIH, infección por herpes o apoplejías) con una prevalencia menor pero aún sustancial, así como el dolor de cáncer.

Los mecanismos patogénicos que producen síntomas de dolor pueden agruparse en dos categorías principales:

- aquellos que son componentes de respuestas tisulares inflamatorias (dolor inflamatorio);
- aquellos que resultan de una lesión neuronal de alguna forma (dolor neuropático).

55 El dolor inflamatorio crónico consiste predominantemente en osteoartritis, dolor lumbar crónico y artritis reumatoide. El dolor resulta de una lesión y/o inflamación aguda y continua. Puede ser tanto dolor espontáneo como provocado.

Existe una hipersensibilidad patológica subyacente como resultado de una hiperexcitabilidad fisiológica y de la liberación de mediadores inflamatorios que potencian adicionalmente esta hiperexcitabilidad. Los receptores CB2 se

# ES 2 317 244 T3

expresan en células inflamatorias (células T, células B, macrófagos, mastocitos) y median la inmunosupresión por medio de la inhibición de la interacción celular/liberación de mediadores inflamatorios. Los receptores CB2 también pueden expresarse en terminales de nervios sensoriales y por lo tanto inhibir directamente la hiperalgesia.

5 Más recientemente, los datos sugieren un papel para la activación del receptor CB2 en el SNC. Hasta hace poco, se pensó que el receptor CB2 se restringía a la periferia, sin embargo los datos que están apareciendo sugieren una inducción mediada por el dolor inflamatorio de la expresión del receptor CB2 en médula espinal de rata que coincide con la aparición de microglía activada (Zhang *et. al.*, 2003). Además, se ha demostrado que los agonistas del receptor CB2 reducen las respuestas evocadas mecánicamente y la hiperexcitación de neuronas de amplio intervalo dinámico 10 en el cuerno dorsal de la médula espinal en modelos animales de dolor inflamatorio (Zhang *et. al.*, 2003, Eur J. Neurosci. 17: 2750-2754, Nackley *et. al.*, 2004, J. Neurophys. 92: 3562-3574, Elmes *et. al.*, 2004, Eur. J. Neurosci. 20: 2311-2320).

15 Ahora se está examinando el papel de CB2 en la inmunomodulación, la inflamación, la osteoporosis, en enfermedades cardiovasculares, renales y otras patologías.

Basándose en lo anterior, existe la necesidad de compuestos que tengan actividad contra el receptor CB2. De esta manera, se cree que los moduladores de CB2 ofrecen una estrategia única dirigida hacia la farmacoterapia de trastornos inmunes, inflamación, osteoporosis, isquemia renal y otros estados patofisiológicos.

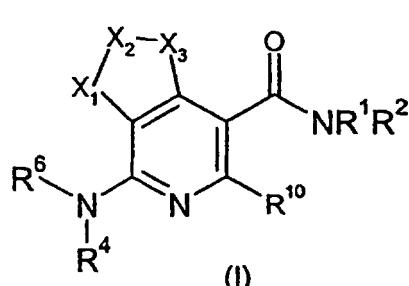
20 La presente invención proporciona nuevos derivados de pirrolopiridina de fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos o derivados y su uso como moduladores del receptor CB2, que son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos.

25 La presente invención comprende adicionalmente un método para tratar enfermedades mediadas por receptores CB2 en un animal, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En vista del hecho de que los cannabinoides actúan sobre los receptores capaces de modular diferentes efectos funcionales, y en vista de la baja homología entre CB2 y CB1, es deseable una clase de fármacos selectivos para el subtipo de receptor específico. Los cannabinoides naturales o sintéticos disponibles actualmente no satisfacen esta función porque son activos sobre los dos receptores.

35 En una realización de la presente invención se incluyen compuestos que son capaces de modular selectivamente los receptores para los cannabinoides y, por lo tanto, las patologías asociadas con tales receptores.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en donde:

55 X<sub>1</sub> es NR<sup>12</sup> y X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> conjuntamente forman un grupo -CR<sup>13</sup>=CR<sup>11</sup>- o X<sub>3</sub> es NR<sup>12</sup> y X<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> conjuntamente forman un grupo -CR<sup>13</sup>=CR<sup>11</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

60 R<sup>2</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup> donde m es 0 ó 1;

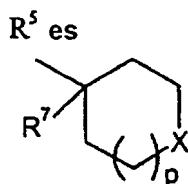
o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

65 R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, un alquenilo C<sub>2-10</sub>, un cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, un alquinilo C<sub>2-10</sub>, un cicloalquinilo C<sub>3-8</sub> o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido, o R<sup>5</sup>;

ES 2 317 244 T3

$R^4$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, COCH<sub>3</sub>, y SO<sub>2</sub>Me;

5



10

en donde

15 p es 0, 1 ó 2, y X es CH<sub>2</sub>, O, S, o SO<sub>2</sub>;

$R^6$  es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático sin sustituir o sustituido;

20 o  $R^4$  y  $R^6$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

$R^7$  es OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o SO<sub>4</sub>R<sup>9</sup>;

25  $R^{8a}$  es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

$R^{8b}$  es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

$R^9$  es alquilo C<sub>1-6</sub>;

30  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir o cloro;

$R^{11}$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

35  $R^{12}$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

$R^{13}$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

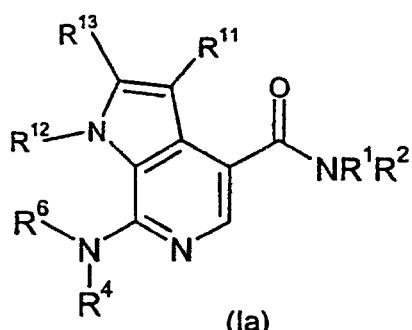
q es 0, 1 ó 2;

40 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto no es (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico o (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico.

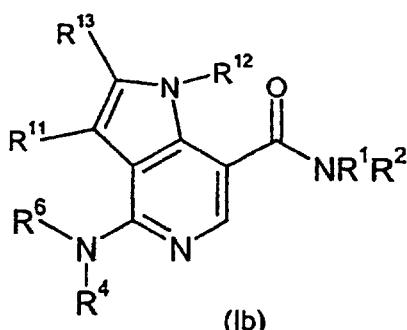
45 Los compuestos (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico o (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico, (Ejemplos 22 y 23) no parecen tener actividad CB2 en el ensayo usado.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (Ia) o (Ib):

50



60



65

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

# ES 2 317 244 T3

En una realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En una realización R<sup>13</sup> es hidrógeno.

5 En una realización R<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup> en donde m es 0 ó 1.

Cuando R<sup>3</sup> o R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre un grupo heterociclico no aromático, el anillo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. En una realización, los heteroátomos se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos de grupos de 4 miembros 2- o 3-azetidinilo, oxetanilo, tioxetanilo, S-óxido de tioxetanilo y S,S-dióxido de tioxetanilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 5 miembros en este caso incluyen dioxolanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiofenil-s,s-dióxido. Un ejemplo adicional es tetrahidrotiofenil-s-óxido. Son ejemplos de grupos heterociclico de 6 miembros morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranil-s,s-dióxido, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-s,s-dióxido, tetrahidropiridinilo, dioxanilo, y tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido. Un ejemplo adicional es tetrahidrotiopiran-1-óxido. Son ejemplos de anillos heterociclico de 7 miembros azapina u oxapina. Son ejemplos de grupos de 8 miembros azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo o azatiaciclooctanilo, oxaciclooctanilo, o tiaciclooctanilo. Son ejemplos adicionales de grupos de 8 miembros azatiaciclooctanil-s-óxido, azatiaciclooctanil-s,s-dióxido, tiaciclooctanil-s,s-dióxido, y tiaciclooctanil-s-óxido.

20 En una realización R<sup>3</sup> es un grupo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un alquilo C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, un alquenilo C<sub>2-10</sub>, un cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, un alquinilo C<sub>2-10</sub>, o un cicloalquinilo C<sub>3-8</sub>, cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido o R<sup>5</sup>.

25 En una realización R<sup>3</sup> es un grupo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático sin sustituir o sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sin sustituir o sustituido o un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir o sustituido.

25 En una realización R<sup>3</sup> es un grupo heterociclico no aromático de 4 a 8 miembros sin sustituir o sustituido, o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sin sustituir o sustituido.

30 En una realización, cuando R<sup>3</sup> es un grupo heterociclico de 4 a 8 miembros, no aromático, sin sustituir o sustituido, dicho grupo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo o morfolinilo.

35 En una realización R<sup>3</sup> se selecciona entre tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, o un grupo fenilo, donde cualquiera de ellos puede estar sin sustituir o sustituido;

35 En una realización R<sup>3</sup> es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, por ejemplo, ciclobutilo o ciclopropilo.

En una realización R<sup>3</sup> es tetrahidrofuranilo, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, por ejemplo ciclobutilo o ciclopropilo.

40 En una realización, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o hidrógeno, por ejemplo metilo o hidrógeno.

En una realización, R<sup>4</sup> es hidrógeno.

45 Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico no aromático opcionalmente sustituido, o cuando R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> tomados junto al átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico aromático opcionalmente sustituido, el anillo puede contener opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos adicionales. El anillo puede estar saturado o insaturado. En una realización, los heteroátomos adicionales se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Un ejemplo de un anillo heterociclico de 4 miembros es azetidinilo. Son ejemplos de anillos heterociclico de 5 miembros pirrolidinilo y pirazolidinilo. Son ejemplos de anillos heterociclico de 6 miembros morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo. Son ejemplos adicionales tetrahidropiridinilo, tiomorfolina-s,s-dióxido. Son ejemplos adicionales tiomorfolinilo y tiomorfolinil-s-óxido. Son ejemplos de anillos heterociclico de 7 miembros azapina u oxapina. Son ejemplos de anillos heterociclico de 8 miembros azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo o azatiaciclooctanilo.

55 En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, azapina, o tiomorfolinil-s,s-dióxido.

60 En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo o azapina.

65 En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

En una realización R<sup>6</sup> es fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido.

En una realización R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, ciclohexilico o tetrahidropiranilo.

# ES 2 317 244 T3

En una realización R<sup>6</sup> es un fenilo sustituido.

En una realización, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

5 En una realización R<sup>7</sup> es OH.

En una realización R<sup>10</sup> es hidrógeno.

10 En una realización R<sup>11</sup> es metilo o hidrógeno.

En una realización R<sup>12</sup> es metilo o hidrógeno.

15 En una realización R<sup>13</sup> es metilo o hidrógeno.

En una realización X es CH<sub>2</sub>.

Cuando R<sup>6</sup> está sustituido, puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, pudiendo seleccionarse el sustituyente o sustituyentes entre: alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxi, un grupo ciano, halo, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -COOH, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, por ejemplo, trifluorometoxi y SO<sub>2</sub>NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, en donde R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son como se han definido anteriormente.

En una realización R<sup>6</sup> está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

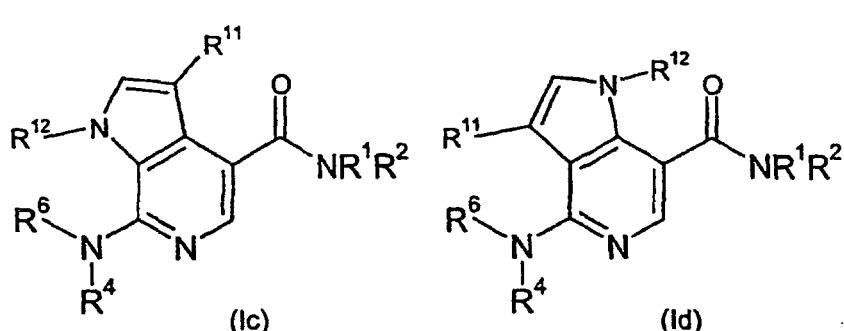
25 En una realización R<sup>6</sup> está sustituido con halo, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático que está sustituido, o cuando R<sup>3</sup> está sustituido, el sustituyente o sustituyentes puede seleccionarse entre: alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, por ejemplo, trifluorometoxi, un grupo ciano, halo o un grupo sulfonilo, metilsulfonilo, NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, (=O), COOH, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, en donde R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son como se han definido anteriormente.

35 Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático que está sustituido, o cuando R<sup>3</sup> está sustituido, puede haber 1, 2 ó 3 sustituyentes.

Cuando R<sup>10</sup> está sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse entre halógenos.

40 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ic) o (Id);



55

en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

60 R<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup> en la que m es 0 ó 1;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolina-s,s-dióxido, azetidinilo o azapina, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

65 R<sup>3</sup> se selecciona entre tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado y fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>6</sup> es fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o tetrahidropiranilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

5 R<sup>11</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

En una realización, el compuesto se selecciona entre:

15 1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;

1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;

1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;

20

1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona;

Hidrocloruro de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-amina;

N-(3,4-Diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

25

1-Metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridinamina;

30

N-4-(Bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

35

1-Metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3,5-Difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina

40

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) muestran selectividad por CB2 con respecto a CB1.

45

En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de CE50 en el receptor CB2 de cannabinoides humano clonado de al menos 50 veces los valores de CE50 en el receptor CB1 de cannabinoides humano clonado y/o tienen una eficacia menor que 10% en el receptor CB1.

50

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser más potentes y/o más solubles y/o más biodisponibles y/o producir un aumento más lineal en la exposición cuando se administran por vía oral a un mamífero que ciertos compuestos publicados anteriormente que son agonistas de CB2.

La invención se describe usando las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

55

La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, éster, sal de dicho éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I). En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal o solvato de un compuesto de fórmula (I).

60

El experto en la técnica apreciará que se pueden modificar los compuestos de fórmula (I) para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales de los compuestos, y que se pueden derivatizar los compuestos de fórmula (I) en más de una posición.

65

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales antes mencionadas serán sales fisiológicamente aceptables, pero pueden encontrar utilidad otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley and Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, **66**, 1-19. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales

# ES 2 317 244 T3

mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, trishidroxilmetilaminometano, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio, y aquellas formadas a partir de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los términos “halógeno o halo” se usan para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alquilo” como un grupo o como parte de un grupo significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o combinaciones del mismo, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo o combinaciones de los mismos.

El término “alcoxi” como un grupo o como parte de un grupo significa un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene un átomo de oxígeno unido a la cadena, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, i-butoxi, pentoxi, hexiloxi, ciclopentoxi o ciclohexiloxi.

El término “cicloalquilo” significa un anillo saturado cerrado, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término “alquenilo”, como un grupo o parte de un grupo significa una cadena carbonada de cadena lineal o ramificada o combinaciones de la misma que contiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo u octenilo.

El término “cicloalquenilo” significa un anillo de carbono no aromático cerrado que contiene 1 o más dobles enlaces, por ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, o ciclooctenilo.

El término “alquinilo”, como un grupo o parte de un grupo significa una cadena carbonada de cadena lineal o ramificada o combinaciones que contiene 1 o más triples enlaces de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo o combinaciones de los mismos.

El término “cicloalquinilo” significa un anillo de carbono no aromático cerrado que contiene uno o más triples enlaces de carbono, por ejemplo ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclohexinilo o combinaciones de los mismos.

El término “arilo” significa un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, por ejemplo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros en el que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo naftilo.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

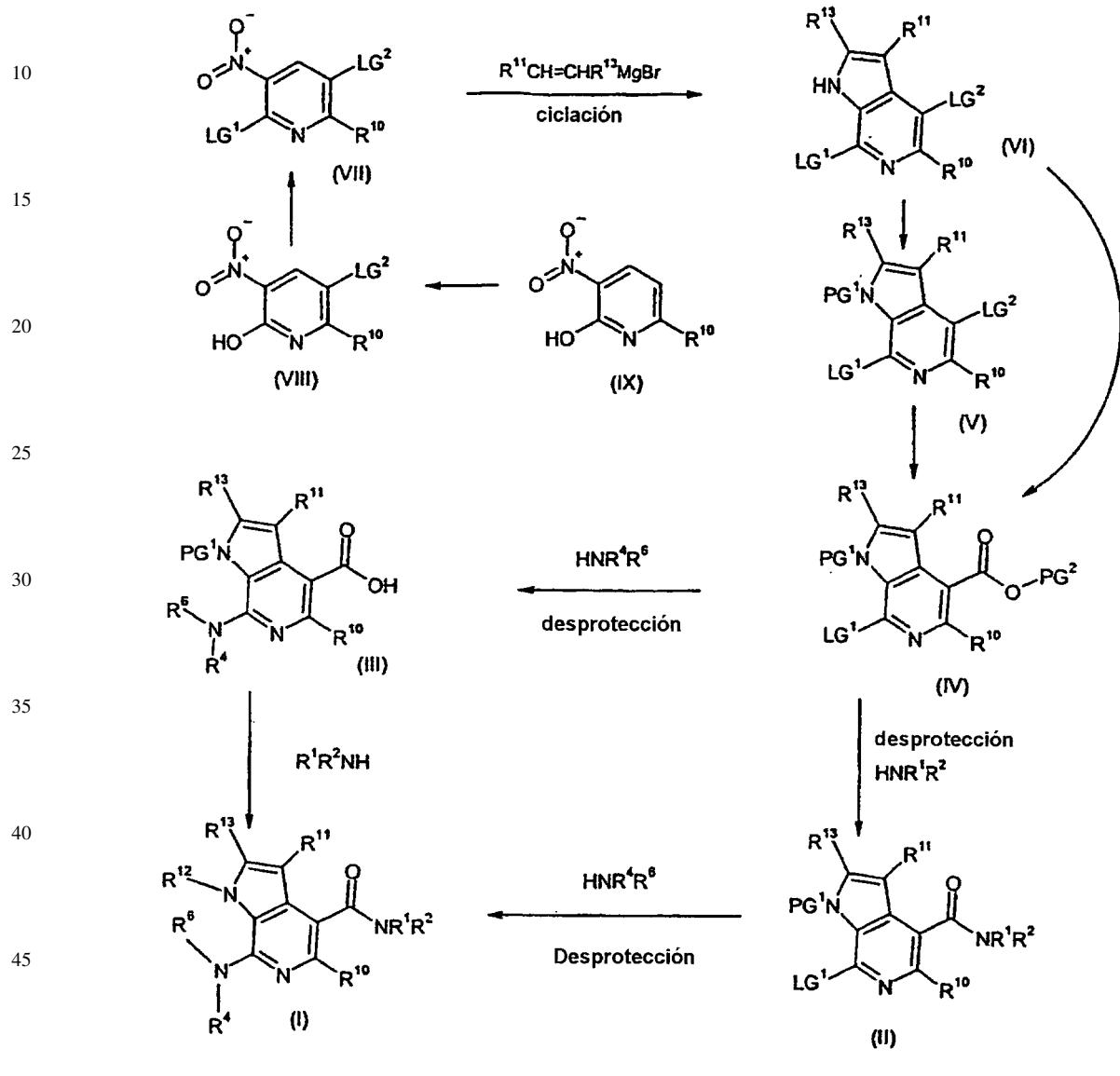
60

65

Los compuestos de fórmula (I) donde  $X_1$  es  $NR^{12}$  pueden prepararse como se indica en el Esquema 1:

Esquema 1

5



donde  $LG^1$  es un grupo saliente, por ejemplo halo, por ejemplo cloro,  $LG^2$  es un grupo saliente, por ejemplo halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo,  $PG^1$  es un grupo protector tal como t-butildimetsilanol o éster t-butílico, o  $R^{12}$ ,  $PG^2$  es un grupo protector tal como etilo, y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

55

60

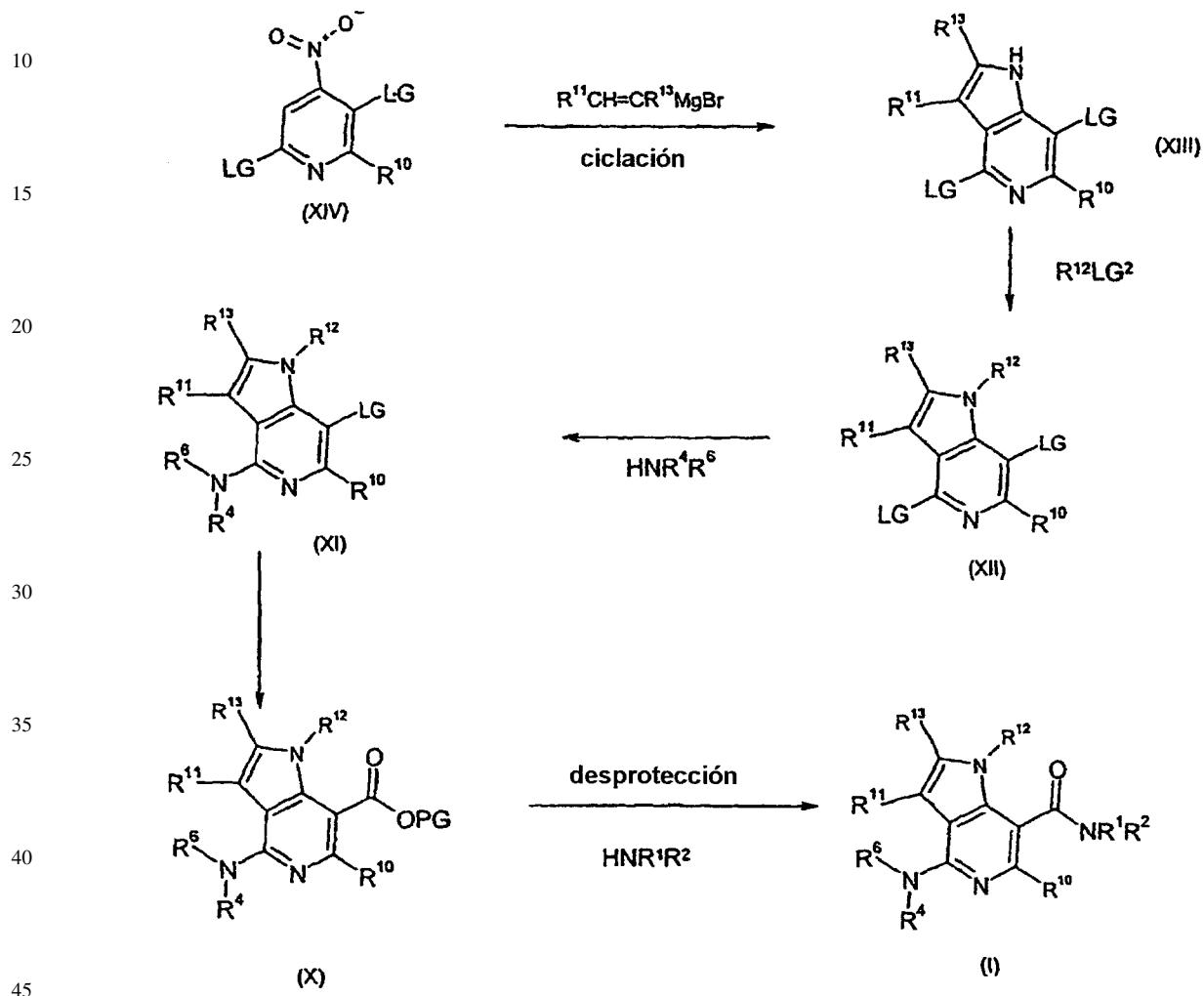
65

ES 2 317 244 T3

Los compuestos de fórmula (I) donde  $X_3$  es  $NR^{12}$  pueden prepararse como se indica en el Esquema 2:

5

Esquema 2



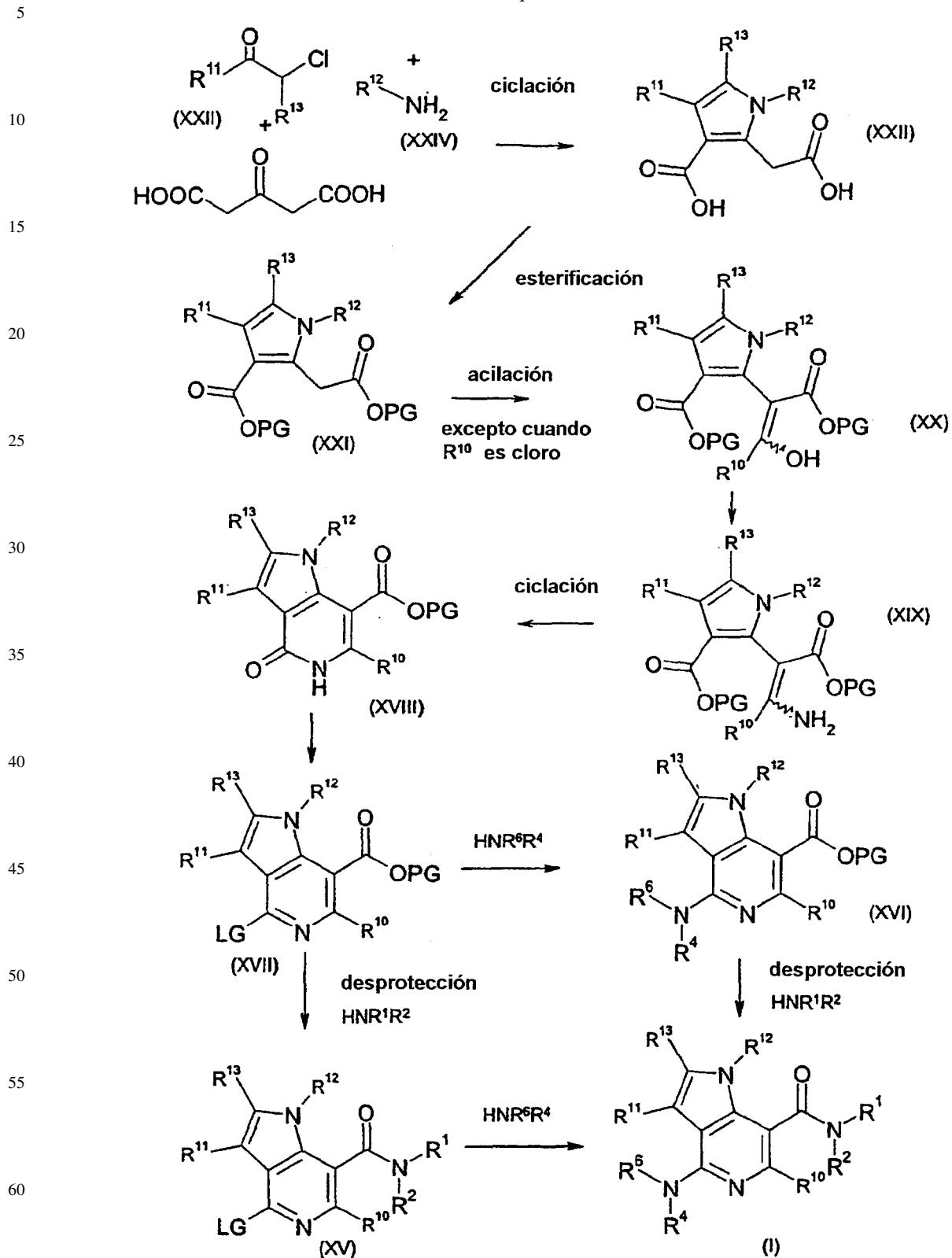
55

60

65

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $X_3$  es  $NR^{12}$  pueden prepararse como se indica en el Esquema 3:

Esquema 3



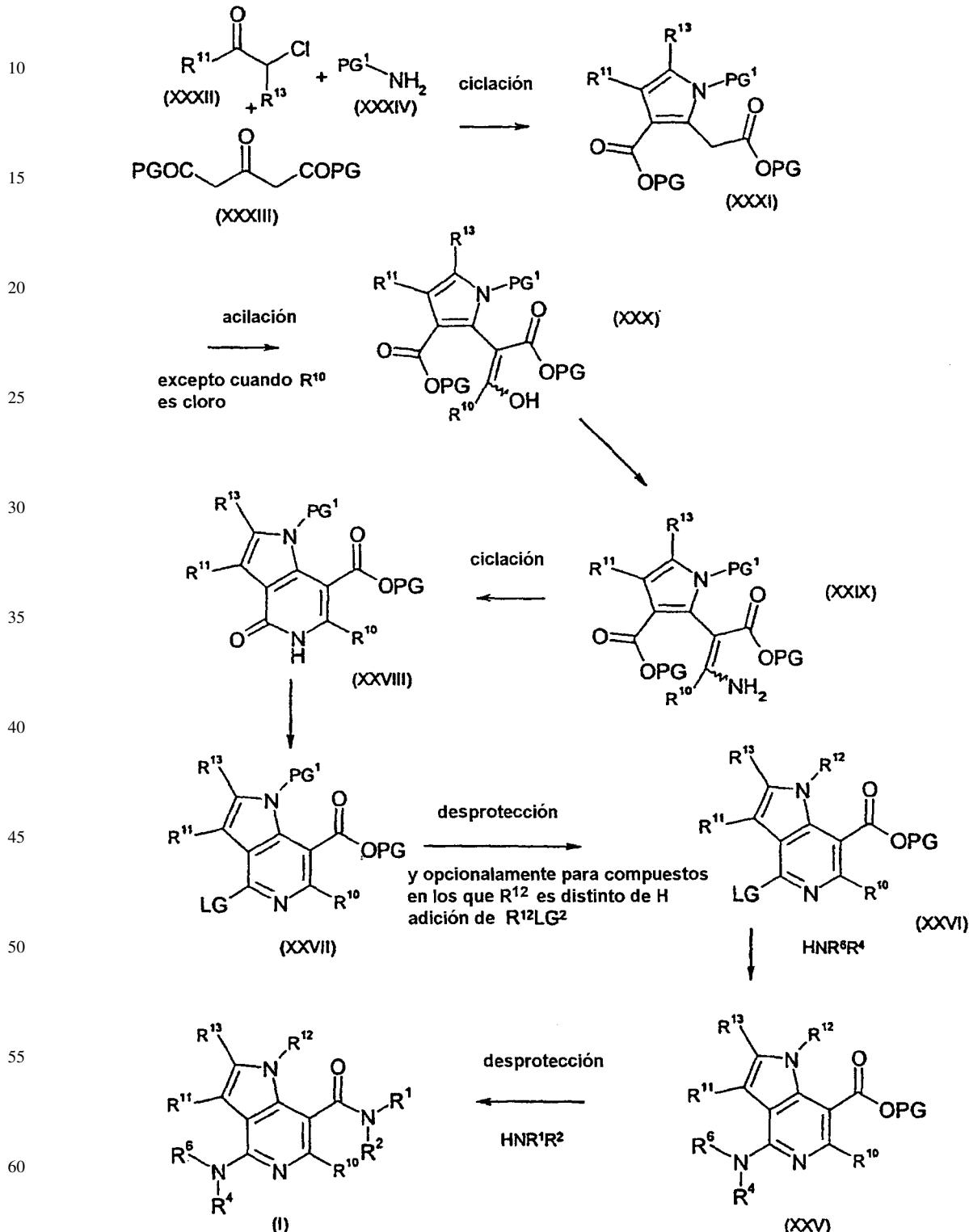
65 donde LG es un grupo saliente, por ejemplo halo, PG es un hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido para los compuestos de fórmula (I). En el esquema anterior, cuando R<sup>12</sup> es metilo, se podría usar metilamina y 2-cloropropionaldehído en lugar de R<sup>12</sup>-NH<sub>2</sub>.

# ES 2 317 244 T3

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que  $X^3$  es  $NR^{12}$  pueden prepararse como se indica en el Esquema 4:

Esquema 4

5



65 donde PG es alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo o etilo,  $PG^1$  es parametoxi bencilo, y  $R^1, R^2, R^4, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

## ES 2 317 244 T3

Se entenderá que la presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de las mismas (por ejemplo mezclas racémicas). Cuando hay más centros quirales en los compuestos de la fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se han indicado en la fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. En general, los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y siguientes de esta invención pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos presentados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y si es en forma cristalina opcionalmente pueden estar hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o de disolvente.

En vista de su capacidad para unirse al receptor CB2, se cree que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de los siguientes trastornos. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (por ejemplo dolor asociado a artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de la articulación; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado a cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia sin úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado a isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas y dismenorrea.

Los compuestos de la invención también pueden tener propiedades de modificación de la enfermedad o de conservación de la estructura de las articulaciones en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático se pueden desarrollar después de una lesión neuronal, y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Puede producirse lesión neuronal en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente según la enfermedad o acontecimiento que los ha provocado. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de la esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y, aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, rara vez se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y penetrante espontáneo o quemazón continua. Además, existe el dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueos" (parestesias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuado después de la eliminación del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la fiebre.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, eccemas, dermatitis, psoriasis);

## ES 2 317 244 T3

enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido ocular (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstrutiva crónica (EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialiforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítes regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus sistémico eritematoso, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de hiperreflexia de la vejiga después de una inflamación de la vejiga.

15 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o transplante de órganos. Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser eficaces para aumentar la latencia de la infección por VIH.

20 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de una función plquetaria anormal (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas).

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de neuritis, acidez estomacal, disfagia, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis o prurito.

25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la impotencia o disfunción eréctil.

30 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxygenasa-2 (COX-2).

35 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y en la neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de motoneuronas); demencia vascular (incluyendo demencia multiinfarto); así como demencia asociada a lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismos; infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección por HIV); demencia en la enfermedad de Parkinson; metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente pérdida de memoria asociada con la edad. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y la neuroinflamación.

40 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en la neuroprotección y en el tratamiento de la neurodegeneración después de una apoplejía, paro cardíaco, bypass pulmonar, lesión traumática cerebral, lesión de la médula espinal o similares.

45 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de acúfenos.

50 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, por ejemplo esquizofrenia, depresión (cuyo término se usa en este documento para incluir depresión bipolar, depresión unipolar, episodios de depresión mayor aislados o recurrentes con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos o de aparición posparto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos de aparición temprana o tardía y con o sin rasgos atípicos, depresión neurótica y fobia social, depresión que acompaña a la demencia, por ejemplo de tipo Alzheimer, trastorno esquizoaffective o del tipo deprimido y trastornos depresivos que resultan de afecciones médicas generales incluyendo, pero sin limitar, infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o aborto, etc.), trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado y trastorno de ansiedad social), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático, trastornos de la memoria incluida la demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado a la edad, trastornos del comportamiento alimentario incluidas la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, disfunción sexual, trastornos del sueño (incluidos alteraciones del ritmo circadiano, disomnio, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia de toxicomanías tales como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de tipo fenciclidina), opiáceos (p. ej. heroína, morfina), anfetamina o fármacos relacionados con la anfetamina (p. ej., dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de las mismas.

60 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para prevenir o reducir la dependencia o para prevenir o reducir la tolerancia o invertir la tolerancia a un agente inductor de dependencia. Los ejemplos de agentes inductores de dependencia incluyen opiáceos (por ejemplo morfina), depresores del CNS (por ejemplo etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.

# ES 2 317 244 T3

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción renal (nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa, mensagial, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea) y cáncer de colon.

5 Los compuestos de la invención pueden unirse selectivamente al receptor CB2; tales compuestos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB2.

El término “tratamiento” o “tratar”, tal como se usa en este documento, incluye el tratamiento de trastornos establecidos y también incluye su profilaxis. El término “profilaxis” se usa en este documento para hacer referencia a la 10 prevención de los síntomas en un sujeto que ya padece la enfermedad o prevenir la recurrencia de los síntomas en un sujeto que padece la enfermedad y no se limita a la prevención completa de una enfermedad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o veterinaria.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una afección que está mediada por la actividad de receptores 2 de cannabinoides.

20 En una realización, el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña. Por ejemplo, el dolor inflamatorio es dolor asociado a artritis reumatoide u osteoartritis.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de una afección tal como un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

30 Para usar un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo adaptado para uso en medicina humana o veterinaria.

35 Como se usa en este documento, “modulador” significa antagonista, agonista parcial o completo o agonista inverso. En una realización, los presentes moduladores son agonistas.

40 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden administrarse de una manera convencional para el tratamiento de las enfermedades indicadas, por ejemplo por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, intranasal, transdérmica, rectal, por inhalación o por administración bucal.

45 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse en forma de líquidos, comprimidos, cápsulas y pastillas masticables. Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o disolución del compuesto o sal en un portador líquido, por ejemplo, etanol, aceite de oliva, glicerina, glucosa (jarabe) o agua con un agente aromatizante, de suspensión o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico que se emplea habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo, usando los 50 vehículos mencionados anteriormente o un semisólido, por ejemplo mono o di-glicéridos de ácido cáprico, Gelucire<sup>TM</sup> y Labrasol<sup>TM</sup>, o una cubierta de cápsula dura, por ejemplo de gelatina. Cuando la composición está en forma de una cápsula de cubierta blanda, por ejemplo, de gelatina, puede considerarse cualquier portador farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula blanda.

55 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión de un compuesto o derivado en un vehículo acuoso o no acuoso estéril, que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

60 Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

65 Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras vegetales de bajo punto de fusión o grasas o sus análogos sintéticos.

# ES 2 317 244 T3

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un emplasto, parche o membrana con medicamento.

En una realización, la composición está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula 5 o dosis de aerosol medida, de forma que el paciente puede administrar una dosis única.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene convenientemente de 0,001 mg a 500 mg, por ejemplo de 0,01 mg a 500 mg, tal como de 0,01 mg a 100 mg, y cada unidad de dosificación para la administración parenteral contiene convenientemente de 0,01 mg a 100 mg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como ácido libre. Cada unidad de dosificación para la administración de supositorios contienen convenientemente de 0,001 mg a 500 mg, por ejemplo de 0,01 mg a 500 mg tal como de 0,01 mg a 100 mg. Cada unidad de dosificación para administración intranasal contiene convenientemente 1-400 mg y de manera adecuada de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica convenientemente contiene de 0,01 a 5,0% de 10 un compuesto de fórmula (I).

15 El régimen de dosificación diario para la administración oral es convenientemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 1000 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración parenteral es convenientemente de aproximadamente 0,001 mg/kg a 200 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable 20 del mismo, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración de supositorios convenientemente es de aproximadamente 0,01 mg/Kg a 1000 mg/Kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración intranasal y la inhalación oral es adecuadamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo puede administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad 25 deseada.

Puede ser ventajoso preparar los compuestos de la presente invención como nanopartículas. Esto puede mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos. Para los fines de la presente invención, "nanoparticulado" se define como 30 partículas sólidas teniendo 50% de las partículas un tamaño menor que 1  $\mu\text{m}$ , por ejemplo menor que 0,75  $\mu\text{m}$ .

35 El tamaño de partícula de las partículas sólidas del compuesto (I) puede determinarse por difracción láser. Es una máquina adecuada para determinar el tamaño de partícula por difracción láser un analizador láser de tamaño de partícula Lecotrac, que usa un banco óptico HELOS equipado con una unidad de dispersión QUIXEL.

30 Se conocen numerosos procesos para la síntesis de partículas sólidas en forma nanoparticulada. Típicamente, estos procesos implican un proceso de molido, por ejemplo un proceso de molido en húmedo en presencia de un agente de modificación de la superficie que inhibe la agregación y/o el crecimiento de los cristales de las nanopartículas una vez creados. Como alternativa, estos procesos pueden implicar un proceso de precipitación, por ejemplo, un proceso de precipitación en un medio acuoso de una disolución del fármaco en un disolvente no acuoso.

40 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto (I) en forma nanoparticulada como se ha definido anteriormente, comprendiendo el proceso la trituración o precipitación.

45 En las patentes y publicaciones indicadas a continuación se describen procesos representativos para la preparación de partículas sólidas en forma nanoparticulada.

Patente de EE.UU. nº 4,826,689 de Violanto y Fischer, Patente de EE.UU. nº 5,145,684 de Liversidge *et al.*, Patente 50 de EE.UU. nº 5,298,262 de Na y Rajagopalan, Patente de EE.UU. nº 5,302,401 Liversidge *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,336,507 de Na y Rajagopalan, Patente de EE.UU. nº 5,340,564 de Illig y Sarpotdar, Patente de EE.UU. nº 5,346,702 de Na Rajagopalan, Patente de EE.UU. nº 5,352,459 de Hollister *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,354,560 de Lovrecich, Patente de EE.UU. nº 5,384,124 de Courteille *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,429,824 de June, Patente de EE.UU. nº 5,503,723 de Ruddy *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,510 118 de Bosch *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,518 de Bruno *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,518,738 de Eickhoff *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,534,270 de De Castro, Patente 55 de EE.UU. nº 5,536,508 de Canal *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,552,160 de Liversidge *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,560,931 de Eickhoff *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,560,932 de Bagchi *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,565,188 de Wong *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,571,536 de Eickhoff *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,573,783 de Desieno y Stetsko, Patente de EE.UU. nº 5,580,579 de Ruddy *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,585,108 de Ruddy *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,587,143 de Wong, Patente de EE.UU. nº 5,591456 de Franson *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,622,938 de Wong, Patente de EE.UU. nº 5,662,883 de Bagchi *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,665,331 de Bagchi *et al.*, Patente de 60 EE.UU. nº 5,718,919 de Ruddy *et al.*, Patente de EE.UU. nº 5,747,001 de Wiedmann *et al.*, documentos WO93/25190, WO96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 y WO 01/41760.

Tales procesos pueden adaptarse fácilmente para la preparación del compuesto (I) en forma nanoparticulada. Dicho 65 procesos constituyen un aspecto adicional de la invención.

El proceso de la presente invención puede usar una etapa de trituración en húmedo realizada en un molino tal como un molino de dispersión para producir una forma nanoparticulada del compuesto. La presente invención puede

ponerse en práctica usando una técnica de molido en húmedo convencional, tal como la descrita por Lachman *et al.*, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", capítulo 2, "Milling", página 45 (1986).

En otra mejora, la solicitud de patente internacional WO 02/00196 (SmithKline Beecham plc) describe un procedimiento de molienda en húmedo que emplea un molino en el cual al menos algunas de las superficies están hechas de nilon (poliamida) que comprende uno o más lubricantes internos, para uso en la preparación de partículas sólidas de un fármaco en forma nanoparticulada.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de la invención en forma nanoparticulada, que comprende triturar en húmedo una suspensión de compuesto en un molino que tiene al menos una cámara y medios de agitación, comprendiendo dicha cámara o cámaras y/o dichos medios de agitación un nylon lubricado, como se describe en el documento WO02/00196.

La suspensión de un compuesto de la invención para uso en trituración en húmedo típicamente es una suspensión líquida del compuesto grueso en un medio líquido. Por "suspensión" se hace referencia a que el compuesto es esencialmente insoluble en el medio líquido. Los medios líquidos representativos incluyen un medio acuoso. Usando el proceso de la presente invención, el tamaño medio de partícula del compuesto grueso de la invención puede ser de hasta 1 mm de diámetro. Esto ventajosamente evita la necesidad de preprocesar el compuesto.

En otro aspecto de la invención, el medio acuoso que va a someterse a la trituración comprende el compuesto (I) presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p, convenientemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p, por ejemplo aproximadamente 20% p/p.

El medio acuoso puede comprender además uno o más vehículos solubles en agua farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la estabilización estérica y la posterior elaboración del compuesto (I) después de la molienda, en una composición farmacéutica, por ejemplo mediante secado por pulverización. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la estabilización estérica y el secado por pulverización son tensioactivos tales como poloxámeros, laurilsulfato sódico y polisorbatos, etc; estabilizantes tales como celulosas, por ejemplo hidroxipropilmetylcelulosa; y portadores tales como carbohidratos, por ejemplo manitol.

En otro aspecto de la invención el medio acuoso a someter a la trituración puede comprender además hidroxipropilmetyl celulosa (HPMC) presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/p.

El proceso de la presente invención puede comprender la etapa posterior de secar el compuesto de la invención, proporcionando un polvo.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, comprendiendo dicho proceso producir un compuesto de fórmula (I) en forma nanoparticulada opcionalmente seguido del secado para producir un polvo.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la que el compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en partículas sólidas en forma nanoparticulada, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por "secado" se entiende la eliminación del agua u otro vehículo líquido usado durante el proceso para mantener el compuesto de fórmula (I) en suspensión o solución líquida. Esta etapa de secado puede ser cualquier proceso para secar conocido en la técnica, incluyendo liofilización, granulación por pulverización o secado por pulverización. De estos métodos, se prefiere particularmente el secado por pulverización. Todas estas técnicas son bien conocidas en la técnica. El secado por pulverización/granulación en lecho fluido de composiciones molidas se lleva a cabo de la manera más adecuada usando un secador por pulverización tal como un Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Dinamarca], o un secador de lecho fluido, tal como los fabricados por Glatt, Alemania.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en este documento, en forma de un polvo seco, que se puede obtener por trituración en húmedo de partículas sólidas de un compuesto de fórmula (I) seguido de secado por pulverización de la suspensión resultante.

En una realización, la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en este documento comprende adicionalmente HPMC presente a menos de 15% p/p, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 10% p/p.

Los compuestos para el receptor CB2 para usar en la presente invención se pueden usar combinados con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib o COX-189; inhibidores de la 5-lipooxigenasa; AINE tales como aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; FARME tales como metotrexato; agonistas del receptor A1 de adenosina; bloqueantes de los canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA, tales como antagonistas de receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilepticos estabilizadores neuronales; inhibidores de la captación monoaminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT<sub>1</sub> tales como

triptanos, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; ligandos del receptor EP<sub>1</sub>; ligandos del receptor EP<sub>4</sub>; ligandos del receptor EP<sub>2</sub>; ligandos del receptor EP<sub>3</sub>; antagonistas de EP<sub>4</sub>; antagonistas de EP<sub>2</sub> y antagonistas de EP<sub>3</sub>; ligandos del receptor de bradiquinina y ligandos del receptor de vanilloides, fármacos contra la artritis reumatoide, por ejemplo fármacos anti-TNF, por ejemplo, enbrel, remicade, 5 fármacos anti-IL-1, DMARDs, por ejemplo, lefunamida o compuestos 5HT<sub>6</sub>. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

10 En la Patente de Estados Unidos número 5,474,995; en los documentos US 5,633,272; US 5,466,823, US 6,310,099 y US 6,291,523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/18374 se describen inhibidores de COX-2 adicionales.

15 Los compuestos que actúan sobre 5HT<sub>6</sub> adecuados para una combinación conveniente para el tratamiento, por ejemplo, de la enfermedad de Alzheimer o el aumento cognitivo, puede seleccionarse entre SGS518 (Saegis), BGC 20 761 (BTG descrito en WO00/34242), WAY466 (Wyeth), PO4368554 (Hoffman le Roche), BVT5182 (Biovitron) y LY483518 (Lily), SB742457 (GSK) y/o compuestos descritos como los Ejemplos 1 a 50 en el documento WO03/ 080580.

20 El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT<sub>3</sub>, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

25 Los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> adecuados que pueden usarse en combinación del compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, ondansetron, granisetron, metoclopramida.

30 Los agonistas de serotonina adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

35 Los SSRI adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

40 Los SNRI adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

45 Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

50 Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropión y amineptina.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con inhibidores de PDE4. El inhibidor de PDE4 útil en esta invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como inhibidor de PDE4, y que es sólo o esencialmente sólo un inhibidor de PDE4, sin incluir los compuestos que inhiben hasta el grado de presentar un efecto terapéutico sobre otros miembros de la familia de PDE además de PDE4. Generalmente, se prefiere usar un antagonista de PDE4 que tenga una proporción de CI<sub>50</sub> de aproximadamente 0,1 o mayor por lo que respecta a la CI<sub>50</sub> para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una alta afinidad dividido por la CI<sub>50</sub> para la forma que se une a rolipram con una baja afinidad. Los compuestos de la presente invención o combinaciones con PDE4 pueden usarse para tratar la inflamación y como broncodilatadores.

55 Hay al menos dos formas de unión sobre la PDE4 recombinante de monocitos humanos (hPDE 4) a las que se unen los inhibidores. Una explicación de estas observaciones es que la hPDE4 existe en dos formas distintas. Una se une a rolipram y denbufilina con una alta afinidad mientras que la otra se une a esos compuestos con una baja afinidad. Los inhibidores de PDE4 preferidos para uso en esta invención serán aquellos compuestos que tienen una relación terapéutica saludable, es decir, compuestos que preferiblemente inhiben la actividad catalítica de AMPc cuando la enzima está en la forma que se une a rolipram con baja afinidad, reduciéndose de esta manera los efectos secundarios que aparentemente se asocian a la inhibición de la forma que se une a rolipram con alta afinidad. Otra forma de indicar esto es que los compuestos preferidos tendrán una proporción de CI<sub>50</sub> de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la CI<sub>50</sub> para la forma catalítica de PDE 4 que se une a rolipram con alta afinidad dividido por la CI<sub>50</sub> para la forma que se une a rolipram con baja afinidad.

60 Se hace referencia a la Patente de Estados Unidos 5,998,428, que describe estos métodos con más detalle.

65 Convenientemente, los inhibidores de PDE4 son los inhibidores de PDE4 que tienen una relación de CI<sub>50</sub> mayor de 0,5, y particularmente los compuestos que tienen una relación mayor de 1,0.

# ES 2 317 244 T3

Es un aspecto adicional de la invención un modulador de CB2 en combinación con un inhibidor de PDE4 y composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación.

Es un aspecto adicional de la invención un método para tratar trastornos pulmonares, por ejemplo asma, bronquitis,

- 5 enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos o un trastorno que puede tratarse con un broncodilatador, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad eficaz de un modulador de CB o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Es un aspecto adicional de la invención el uso de una cantidad eficaz de un modulador de CB2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de trastornos pulmonares, por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC y tos o para la fabricación de un broncodilatador.

15 Cuando se usa en este documento, la tos puede tener varias formas e incluye tos productiva, no productiva, hiper-reactiva, asma y asociada con COPD.

- 20 Otro aspecto de la invención es un envase para el paciente que comprende una cantidad eficaz de un modulador de CB 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable.

- 25 Son posibles compuestos de actuación sobre PDE4 *cis*-[ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxilato] también conocido como cilomilast o Ariflo®, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Pueden prepararse mediante los procesos descritos en las Patentes de Estados Unidos números 5.449.686 y 5.552.438. Son otros inhibidores de PDE4, inhibidores específicos que pueden usarse en esta invención, AWD-12-281 de ASTA MEDICA (Hofgen, N. et al. "15th EFMC Int. Symp. Med. Chem." (6-10 de sept., Edimburgo) 1998, Res. P.98); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); un derivado de benzdioxol de Kyowa Hakko dado a conocer en el documento WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur. Resp. J. ["Annu. Cong. Eur. Resp. Soc." (19-23 de sept., Ginebra) 1998, 12 (Supl.28: Res. P2393); roflumilast (nº de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO 99/47505) de Byk-Gulden (ahora Altana); o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998,284(1): 162).

30 En las páginas 2 a 15 del documento WO01/13953 se describen otros inhibidores de PDE4. Se seleccionan específicamente arofilina, atizoram, BAY-19-8004, benafentrina, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfilina, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufilina, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafilina, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifilina, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066, SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafentrina, UCB-29646, V-1 1294A, YM-58997, YM-976 y zardaverina.

35 45 En una realización, el inhibidor de PDE4 se selecciona entre cilomilast, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, roflumilast o T-440.

- 50 Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la aterosclerosis en combinación con un agente hiperlipídémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginal, antihipertensión o un agente para reducir Lp(a). Los ejemplos de los anteriores incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores a la insulina y antagonistas de los canales de calcio. Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham). Son ejemplos de agentes contra la hipertensión inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina-II, inhibidores de ACE/NEP, bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de PDE y bloqueantes de aldosterona.

- 55 Una terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y ZD 4522 (también denominada S-4522, Astra Zeneca). Los dos agentes pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos diferentes, de acuerdo con la discreción del médico.

- 60 65 Otra terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético o un sensibilizador a la insulina. Dentro de esta clase, los compuestos preferidos para uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de PPARgamma, por ejemplo G1262570 (Glaxo Wellcome) y también la clase de compuestos de glitazona tales como rosiglitazona (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazona y pioglitazona.

# ES 2 317 244 T3

Se apreciará que los compuestos de cualquiera de las combinaciones o composiciones anteriores pueden administrarse simultáneamente (en la misma o diferentes formulaciones farmacéuticas), por separado o secuencialmente.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

## Determinación de la actividad agonista sobre el receptor de cannabinoides CB1

La actividad agonista de los compuestos de fórmula (I) sobre el receptor CB1 de cannabinoides se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

### Método experimental

Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor CB1 de cannabinoides humano por integración de un casete de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levaduras MMY23. Este casete consistía en una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB1 humano flanqueada por el promotor de levaduras GPD en el extremo 5' de CB1 y una secuencia terminadora de la transcripción de levadura en el extremo 3' de CB1. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero en la que los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 están reemplazados por los 5 aminoácidos C-terminales de Gαi3 humano (tal como describen Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se hicieron crecer a 30°C en medio para levaduras sintético completo (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), "Methods in Enzymology", vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO<sub>600</sub>/ml).

Se prepararon los agonistas como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE<sub>50</sub> (la concentración requerida para producir un 50% de la respuesta máxima) se estimaron usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación negras, de fondo transparente, de NUNC (96 ó 384 pocillos). Las células se suspendieron con una densidad 0,2 DO<sub>600</sub>/ml en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y estaba complementado con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M pH 7,0, y di-β-D-glucopiranósido de fluoresceína (FDGlu) 20 μM. Se añadió esta mezcla (50 μl por pocillo para placas de 384 pocillos, 200 μl por pocillo para placas de 96 pocillos) al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de incubación a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu en fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levadura endógena producida durante el crecimiento celular estimulado con agonista, usando un lector de placas de microtitulación Spectrofluor (Tecan; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). Se representó la fluorescencia frente a la concentración de compuesto y se ajustó la curva iterativamente usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto frente a concentración. La eficacia (E<sub>max</sub>) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compuesto X}]} - \text{Min}_{[\text{compuesto X}]} / \text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]} \times 100\%$$

donde Max<sub>[compuesto X]</sub> y Min<sub>[compuesto X]</sub> son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y Max<sub>[HU210]</sub> y Min<sub>[HU210]</sub> son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en Tocris). Los valores de la relación molar equiefectiva (RME) se calcularon a partir de la ecuación

$$EMR = \frac{CE_{50} [\text{compuesto X}]}{CE_{50} [\text{HU210}]}$$

donde CE<sub>50</sub> [compuesto X] es la CE<sub>50</sub> del compuesto X y CE<sub>50</sub> [HU210] es la CE<sub>50</sub> de HU210.

Los compuestos de los Ejemplos ensayados de acuerdo con este método tenían valores de CE<sub>50</sub> >1.000 nM y/o una eficacia de <30% en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado, excepto por el Ejemplo 124 (508 nM, 75%), Ejemplo 130 (897 nM, 30%), Ejemplo 237 (738 nM, 92%) y Ejemplo 162 (801 nM, 33%).

# ES 2 317 244 T3

## Determinación de la actividad agonista sobre el receptor de cannabinoides CB2

La actividad agonista sobre el receptor de cannabinoides CB2 de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

5

### Método experimental

Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor de cannabinoides CB2 humano por integración de un casete de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levadura MMY23.  
10 Este casete consistía en una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB2 humano flanqueada por el promotor GPD de levadura hacia el extremo 5' de CB2 y una secuencia terminadora de la transcripción de levadura hacia el extremo 3' de CB2. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero en la que los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 están reemplazados por los 5 aminoácidos C-terminales de Gαi3 humano (tal como describen Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se hicieron crecer a 30°C en medio para levaduras  
15 sintético completo (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), "Methods in Enzymology", vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO<sub>600</sub>/ml).

Los agonistas se prepararon como soluciones 10 mM en DMSO. Los valores de CE<sub>50</sub> (la concentración requerida para producir un 50% de la respuesta máxima) se estimaron usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de NUNC (384 pocillos). Las células se suspendieron a una densidad de 0,2 DO<sub>600</sub>/ml en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y se suplementaron con 3-aminoetriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M, pH 7,0, y fluoresceína di-β-D-glucopiranósido (FDGlu) 20 M. Esta mezcla (50 ul por pocillo) se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu a fluoresceína debida a la exoglucanasa, una enzima de levaduras endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonistas, usando un lector de placas de microtitulación de fluorescencia (Tecan Spectrofluor o L JL Analyst, longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). Se representó la fluorescencia frente a la concentración de compuesto y se ajustó la curva iterativamente usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto frente a concentración. La eficacia (E<sub>max</sub>) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compuesto X}]} - \text{Min}_{[\text{compuesto X}]} / \text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]} \times 100\%$$

35 donde Max<sub>[compuesto X]</sub> y Min<sub>[compuesto X]</sub> son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y Max<sub>[HU210]</sub> y Min<sub>[HU210]</sub> son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en Tocris). Los valores de la relación molar equiefectiva (RME) se calcularon a partir de la ecuación

40

$$\text{EMR} = \text{CE}_{50} \text{ [compuesto X]} / \text{CE}_{50} \text{ [HU210]}$$

donde CE<sub>50</sub> [compuesto X] es la CE<sub>50</sub> del compuesto X y CE<sub>50</sub>[HU210] es la CE<sub>50</sub> de HU210.

45

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 6, 24 a 36 y 51 a 62, 64 a 66, 73 a 87, 101 a 182, 188 a 205 y 222 a 246 ensayados de acuerdo con este métodos tuvieron valores de CE<sub>50</sub> de <300 nM y valores de eficacia >50% en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

50

Los compuestos de los Ejemplos 7 a 9, 37 a 40, 67 y 72, 88 a 92, 183, 184, 206 a 214 ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores de CE<sub>50</sub> entre 300 nM y 1000 nM y valores de eficacia >50% en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

55

Los compuestos de los Ejemplos 10 a 21, 41 a 50, 63, 68 a 71, 93 a 100, 185 a 187, 215 a 221 ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores de CE<sub>50</sub> >1000 nM y/o valores de eficacia <50% en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

Los compuestos de los Ejemplos 22 y 23 fueron inactivos en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

60

### Método experimental

65

Medición de los efectos agonistas sobre CB2 en un ensayo de gen indicador. Los efectos agonistas de CB2 se determinaron usando un ensayo de gen indicador. Estos estudios se realizaron usando una línea celular CHO-K1 que expresaba receptores CB2 humanos recombinantes (células CHO-K1 CB2 CRE-LUC). Estas células además expresan una construcción de gen indicador "CRE-LUC" que comprende el gen de la luciferasa bajo el control de múltiples promotores de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc. En estas células, los aumentos de los niveles de AMPc intracelulares conducen a la transcripción del gen de la luciferasa y la posterior producción de luciferasa. La expresión de luciferasa se mide por adición a las células de una mezcla patentada que contiene luciferina, el sustrato

de la lucifera (Luclite, Perkin Elmer, N° de Cat. 6016919). La reacción resultante conduce a la generación de luz, que se mide en un contador de centelleo TopCount. En las células CHO-K1 CB2 CRE-LUC, la forskolina produce un notable aumento de la expresión de lucifera y los agonistas de CB2 inhiben esta respuesta. Las células CHO-K1 CB2 CRE-LUC expresan rutinariamente un alto nivel de actividad del receptor CB2 constitutivo. Esto se solucionó en estos experimentos pre-tratando las células con el agonista inverso, SR144528, durante 30-60 minutos antes del uso. Se ha demostrado que este tratamiento elimina la actividad constitutiva del receptor CB2 (Bouaboula *et al.*, 1999).

### Métodos

Se cultivaron células CHO-K1 CB2 CRE-LUC en DMEM/F12 más medio glutamax I (Gibco, N° Cat. 31331-028), suplementado con FBS al 9% (Gibco, N° Cat. 16000-040) y 0,5 mg.ml<sup>-1</sup> de G418 (Gibco, N° Cat. 10131-027) y 0,5 mg.ml<sup>-1</sup> de Higromicina (Invitrogen, N° Cat. 10687-010). Las células se cultivaron en forma de cultivo en monocapa en matraces Nunclon ventilados de 162 cm<sup>2</sup> (NUNC, N° Cat. 178883) en 27,5 ml de medio en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Cuando fueron confluyentes, se remplazaron los medios de crecimiento con medio DMEM/F12 (Gibco, N° Cat. 31331-028) que contenía agonista inverso de CB2, SR144528, 100 nM y las células se incubaron a 37°C durante 30-60 minutos. Los matraces se aclararon dos veces con 25 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS, Gibco, N° Cat. 14190-094) y después se recogieron por incubación durante 10 minutos en 10 ml de Versene (Gibco, N° Cat. 15040-033). Las células se separaron del matraz por un golpe rápido y la suspensión celular se llevó a 50 ml con PBS y se centrifugó a 250 x g durante 5 minutos. El sedimento celular se re-suspendió en 24 ml de tampón de ensayo DMEM/F12 libre de rojo fenol (Gibco, N° Cat. 11039-021) y 50 l de suspensión celular (aproximadamente 50.000 células) añadido a placas de 96 pocillos (Costar, N° Cat. 3904 - placas de pocillos con fondo negro transparente) que contenían 50 l de agonista de ensayo en forskolina 2 M (concentración de ensayo final de FSK 1 M). Los agonistas de ensayo se prepararon como soluciones 10 mM en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo DMEM/F12 libre de rojo fenol que contenía forskolina 2 μM para producir una solución 20 μM de agonista de ensayo. Después se prepararon diluciones en serie de agonista de ensayo en el tampón de ensayo que contenía forskolina y cada agonista de ensayo se examinó rutinariamente en un intervalo de concentraciones de ensayo final de 10 μM a 10 nM (o menor si se requiere). Las placas se mezclaron en un agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) y después se centrifugaron brevemente (5-10 s) a 250 x g, se pusieron en una Bioplate sin sus bordes, y se incubaron durante 4-5 h en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Las placas de 96 pocillos se retiraron del incubador y se pusieron a TA durante 10-15 minutos antes de la adición de 25 μl de solución de Luclite, preparada de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas se precintaron con Topseal A (Perkin Elmer, N° Cat. 6005185), se mezclaron en un agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) y después se centrifugaron brevemente (5-10 s) a 250 x g. Finalmente, se midió la luminiscencia usando un contador de centelleo Packard TopCount.

### Análisis de los Datos

Para cada compuesto, se determinó la inhibición máxima de la respuesta de forskolina y la CE50 para este efecto. En cada experimento, se incluyó el agonista de referencia HU210 y el efecto máximo de cada agonista de ensayo se expresó con respecto al efecto máximo producido por HU210 para proporcionar una estimación de la actividad intrínseca. Además, la CE50 de cada compuesto se dividió por la CE50 para HU210 para calcular la relación molar equipotente (EMR) para el compuesto de ensayo.

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 24 ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores medios de pEC<sub>50</sub> de >7,4. Se descubrió que otros compuestos de los Ejemplos que se ensayaron eran activos excepto los compuestos de los Ejemplos 22 y 23.

### Referencia

Bouaboula M. Dussossoy D. Casellas P. Regulation of peripheral cannabinoid receptor CB2 fosforilación by the inverse agonist SR 144528. Implications for receptor biological responses. *Journal of Biological Chemistry*. 274 (29):20397-405, 1999

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos pero no limitantes de las realizaciones de la presente invención. Abreviaturas:

AcOH (ácido acético), Bn (bencilo), Bu, Pr, Me, Et (butilo, propilo, metilo, etilo), DMSO (dimetil sulfóxido), DCM (dclorometano), DME (1,2-dimetoxietano), DMF (N,N-dimetilformamida), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HPLC (Cromatografía líquida de alta presión), LC/MS (Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas), MDAP (Autopurificación dirigida a masas), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), RMN (Resonancia magnética nuclear (espectro)), NMP (N-metil pirrolidona), SPE (Extracción en fase sólida), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), s, d, t, q, m, a (singlete, doblete, triplete, cuadruplete, multiplete, ancho).

# ES 2 317 244 T3

*Condiciones, instrumentos y programas informáticos usados para la autopurificación dirigida a masas usada para los Ejemplos 1 a 24 Ruta 1*

## *Instrumentos*

5 Bomba de gradiente Waters 600, tratamiento de muestra Waters 2700, tratamiento de reactivo Waters, espectrómetro de masas Micromass ZMD, recolector de fracciones Gilson 202 -colector de desechos Gilson Aspec.

10 *Programas informáticos*

Micromass Masslynx versión 3.5

15 *Columna*

La columna usada típicamente es una columna Supelco ABZ+ cuyas dimensiones son 10 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5  $\mu\text{m}$ .

20 *Disolventes*

A. Disolvente acuoso = agua + 0,1% de ácido fórmico

25 B. Disolvente orgánico = MeCN: agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico

disolvente de preparación = MeOH: agua 80:20 + acetato amónico 50 mM

disolvente de aclarado de la aguja = MeOH: agua: DMSO 80:10:10

30

## *Métodos*

Se usan cinco métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

35 Todos tienen un caudal de 20 ml/min y un tiempo de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrio.

Método 1 MDP 1,5-2,2 = 0-30% de B

40 Método 2 MDP 2,0-2,8 = 5-30% de B

Método 3 MDP 2,5-3,0 = 15-55% de B

45 Método 4 MDP 2,8-4,0 = 30-80% de B

Método 5 MDP 3,8-5,5 = 50-90% de B

50 *Condiciones usadas para los sistemas de CLEM analíticos*

## *Instrumentos*

Bomba de gradiente Agilent 1100

55 Autoinyector Agilent 1100

Detector PDA Agilent 1100

60 Desgasificador Agilent 1100

Espectrómetro de masas Micromass ZQ

PL-ELS 1000

65

# ES 2 317 244 T3

## *Programas informáticos*

Micromass Masslynx versiones 3.5/4.0

5

## *Columna*

La columna usada es una Supelcosil ABZ+PLUS, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 33 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es 3 mm.

10

## *Disolventes*

A: Disolvente acuoso = acetato amónico 10 mM + 0,1% de ácido fórmico

15

B: Disolvente orgánico = acetonitrilo al 95% + 0,05% de ácido fórmico

20

## *Método*

25

El método genérico usado tiene un tiempo de proceso de 5,5 minutos que comprende un gradiente de 4,7-minutos (0-100% B) seguido de un lavado de la columna de 0,6 minutos y una etapa de reequilibrio de 0,2 minutos.

30

## *Caudal*

El método anterior tiene un caudal de 3 ml/min

35

## *Condiciones usadas para la RMN*

### *Instrumentos*

Bruker 400 MHz Ultrashield

40

Autoinyector Bruker B-ACS60

Consola Bruker Advance 400

45

### *Programas informáticos*

Interfaz del usuario - RMNKiosk

50

Programa informático de control - XWin RMNversión 3.0

## *Condiciones usadas para el Biotage Horizon*

55

Columna: Biotage C18HS 25+S

Volumen de fracción: 9 ml Umbral UV: 0,03AU

Disolvente A= Agua, B= Acetonitrilo

60

Gradiente:

Volumen (ml)	A	B
0	70 %	30 %
240	0 %	100%

65

# ES 2 317 244 T3

Condiciones usadas para el microondas

## Instrumentos

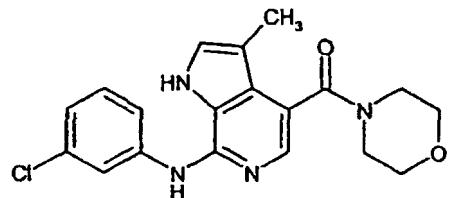
- 5 Se usaron instrumentos Personal Chemistry Creator o Personal Chemistry Optimiser.

## Especificaciones

- 10 Temperatura de calentamiento hasta 250°C  
Radiación de microondas 50-300 W a 2,45 GHz.

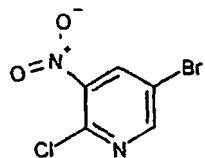
- 15 Ejemplo 1 y 1a

*I-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona y su sal hidrocloruro*



## Método 1

- 30 (a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitropiridina

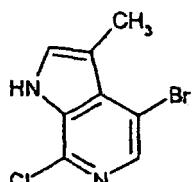


- 40 Una suspensión de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitropiridina (10 g; vendida por Maybridge) en oxicloruro de fósforo (10 ml) se calentó a 130°C para dar una solución roja. La solución se calentó a 130°C durante 2,5. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y después se neutralizó por la adición en porciones de bicarbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (10,28 g).

- 45 RMN ( $d^6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,93 (2H, s).

LC/MS  $t = 2,6$  min,  $[\text{MH}^+] +$  acetonitrilo 279 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_5\text{H}_2^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

- 50 (b) 4-Bromo-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



- 60 A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina, (10,28 g) en tetrahidrofurano seco (450 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 1-propenilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano; 305 ml), manteniendo al temperatura interna por debajo de -70°C. La solución se dejó calentar a -40°C durante 1 h y después se inactivó con cloruro amónico saturado (350 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite pardo. La mezcla se disolvió en éter y el sólido retirado por filtración se evaporó. El residuo se disolvió en éter, se cargó en cuatro muestras de sílice Biotage y se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (4 x 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano (1 l) seguido de acetato de etilo al 15%/isohexano (1 l). Las fracciones

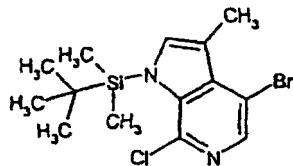
# ES 2 317 244 T3

que contenían el producto de las cuatro columnas se combinaron y se evaporaron para producir un sólido naranja. El sólido naranja se trituró con isohexano, se filtró y se lavó con isohexano y se secó para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino. (1,07 g).

- 5 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,45 (3H, s), 7,58 (1H, d), 7,97 (1H, s), 12,10 (1H, s).  
 LC/MS t = 3,1 min,  $[MH^+]$  247 coherente con la fórmula molecular  $C_8H_6^{81}Br^{35}ClN_2$

- 10 (c) 4-Bromo-1-(terc-butildimetilsilanil)-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

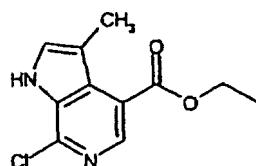
15



20 A una solución de 4-bromo-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,07 g) en tetrahidrofuran seco (50 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 384 mg). Despues de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución después se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (2 ml) en tetrahidrofuran seco (10 ml). La solución se almacenó a 5°C durante una noche. La solución se repartió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite pardo (2 g). El residuo se usó en la siguiente etapa (d) sin purificación adicional.

- 25 (d) Éster etílico del ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

30

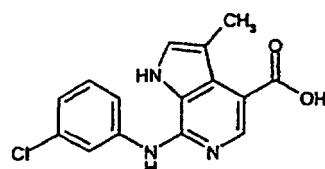


35

Se burbujeó monóxido de carbono a través de una mezcla de 4-bromo-1-(terc-butildimetsilil)-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina bruta (2 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (155 mg) en etanol (20 ml) y trietilamina (7,5 ml) durante 15 minutos. Despues se acopló un condensador de refluxo con un globo de monóxido de carbono y la mezcla se agitó a 80°C una noche. Se añadieron 160 mg más de catalizador y se saturó de nuevo en gas monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la solución se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano (2 l) seguido de acetato de etilo al 15%/isohexano. Las fracciones puras se evaporaron y se secaron para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo pálido. (185 mg).  
 40 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,35 (3H, t) 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,65 (1H, d), 8,32 (1H, s), 12,10 (1H, s). LC/MS t = 2,7 min,  $[MH^+]$  239 coherente con la fórmula molecular  $C_{11}H_{11}^{35}ClN_2O_2$

- 45 50 (e) Ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

55



Una mezcla de éster del ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (180 mg), 3-cloroanilina (160  $\mu$ l), y ácido metanosulfónico (98  $\mu$ l) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se suspendió en etanol (6 ml) y se trató con una solución de hidróxido potásico (170 mg) en etanol (2 ml) y después se calentó a refluxo durante una noche. El etanol se evaporó y se remplazó con metanol (8 ml) y se añadió hidróxido potásico (56 mg) y después la mezcla se calentó a refluxo durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en agua, que se lavó dos veces con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó después con ácido clorhídrico concentrado para producir un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó por succión y se secó adicionalmente para producir el *compuesto del título* (178 mg).

# ES 2 317 244 T3

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,40 (3H, s), 7,32 (1H, d), 7,50-7,57 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 11,00 (1H, s), 12,55 (1H, s).

LC/MS t = 2,6 min, [MH<sup>+</sup>] 302 coherente con la fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

5

(f) *1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

A una solución de ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (34 mg) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió 4-etilmorfolina (57  $\mu$ L), morfolina (19  $\mu$ L), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (24 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (26 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se trituró con bicarbonato sódico al 5% para dar un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó minuciosamente con agua y se secó sobre hidróxido sódico a 50°C para producir 1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (22 mg).

15

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,14 (3H, s), 3,25-3,67 (8H, m a), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 8,23 (1H, t), 8,99 (1H, s), 11,15 (1H, s).

LC/MS t = 2,3 min, [MH<sup>+</sup>] 371 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

20

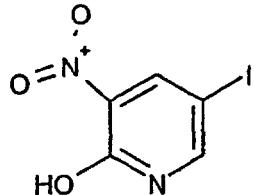
## Método 2

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

25

(a) *5-Yodo-3-nitropiridin-2-ol*

30



35

Una suspensión de 2-hidroxi-3-nitropiridina (puede adquirirse de Aldrich) (51,4 g) en ácido acético (230 ml), agua (50 ml), ácido sulfúrico concentrado (7 ml) y ácido peryódico (17,6 g) se agitó a 90°C durante 15 minutos, después de lo cual se obtuvo una solución. Se añadieron en porciones cristales de yodo (38,25 g) y 20 minutos después se formó un precipitado amarillo denso. La mezcla se enfrió y se añadió tiosulfato sódico saturado (250 ml). El sólido se filtró y se lavó con tiosulfato sódico saturado (250 ml) seguido de agua. El sólido se secó por succión y después se secó adicionalmente sobre hidróxido sódico a 50°C al vacío para producir el *compuesto del título* (91,4 g).

40

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  8,14 (1H, d), 8,53 (1H, d), 13,10 (1H, s).

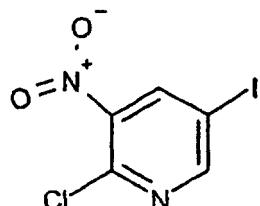
45

LC/MS t = 1,6 min, [MH<sup>+</sup>] 267 coherente con la fórmula molecular C<sub>5</sub>H<sub>3</sub><sup>127</sup>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

50

(b) *2-Cloro-5-yodo-3-nitropiridina*

55



60

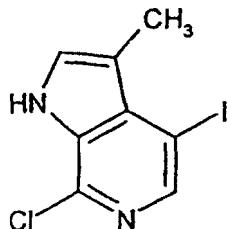
Una suspensión de 5-yodo-3-nitropiridin-2-ol (20 g) en diclorofosfato de fenilo (60 ml) se calentó a 180°C durante 30 minutos, después de lo cual se obtuvo una solución parda. La solución se dejó enfriar y se vertió en hielo/agua, se neutralizó por la adición en porciones de hidrogenocarbonato sódico sólido y se extrajo con acetato de etilo (300 ml) que después se lavó dos veces con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (250 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó para dar un sólido pardo pálido. El sólido se agitó en isohexano durante 2 h, se retiró por filtración, se lavó con isohexano y se secó para producir el *compuesto del título* (18,4 g).

65

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,49 (1H, d), 8,81 (1H, d).

LC/MS t = 2,8 min, [M-I<sup>-</sup>] 158 coherente con la fórmula molecular C<sub>5</sub>H<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sup>127</sup>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

5 (c) 7-Cloro-4-yodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

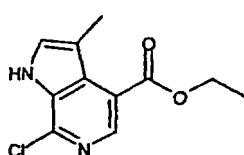


10 15 A una solución de bromuro de 1-propenilmagnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 264 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota durante 45 minutos una solución de 2-cloro-5-yodo-3-nitropiridina (11 g) en tetrahidrofurano seco (225 ml). Después de 10 minutos a 0°C, la reacción se interrumpió con cloruro amónico saturado (300 ml). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml) que se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un sólido oleoso rojo. El residuo se trituró con éter dietílico y se refrigeró durante una noche. Después, el sólido se filtró en un sinterizador, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 60°C al vacío para producir el *compuesto del título* (3,27 g). El filtrado se evaporó, se disolvió en la cantidad mínima de éter dietílico y se sembró con el producto anterior, se refrigeró durante una noche, se filtró y se secó al vacío a 60°C para producir una extracción adicional (345 mg).

20 25 RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 2,44 (3H, s), 7,58 (1H, d), 8,12 (1H, s), 12,00 (1H, s).

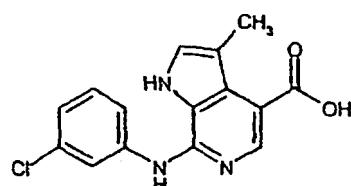
LC/MS t = 3,4 min, [MH<sup>+</sup>] 293 coherente con la fórmula molecular C<sub>8</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>ClIN<sub>2</sub>

30 (d) Éster etílico del ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



35 40 Se burbujeó gas monóxido de carbono a través de una mezcla de 7-cloro-4-yodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (250 mg) en etanol (40 ml) y trietilamina (15 ml) durante 20 minutos. Después se acopló un condensador de reflujo con un globo de monóxido de carbono y la mezcla se agitó a 80°C una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la solución se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano (2 l) seguido de acetato de etilo al 15%/isohexano para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino. (158 mg). RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 1,35 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,65 (1H, d), 8,32 (1H, s), 12,10 (1H, s). LC/MS t = 2,9 min, [MH<sup>+</sup>] 239 coherente con la fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

50 (e) Ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



55 60 Una mezcla de éster etílico del ácido 7-chloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (150 mg), 3-cloroanilina (133 µl), y ácido metanosulfónico (81 µl) en 1,4-dioxano se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol (6 ml) y se trató con una solución de hidróxido potásico (212 mg) en metanol (2 ml) y después se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió una solución de hidróxido potásico (106 mg) en metanol (1 ml). Se añadió una solución adicional de hidróxido potásico (212 mg) en metanol (2 ml) y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en agua, que se lavó dos veces con éter dietílico. La fase acuosa después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado para producir un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido después se secó por succión y se secó adicionalmente sobre hidróxido sódico a 50°C para producir el *compuesto del título* (154 mg).

# ES 2 317 244 T3

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,40 (3H, s), 7,32 (1H, d), 7,50-7,57 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 11,00 (1H, s), 12,55 (1H, s).

LC/MS t = 2,6 min, [MH<sup>+</sup>] 302 coherente con la fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

5

(f) *Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

A una solución de ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (150 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadió 4-etilmorfolina (253  $\mu$ l), morfolina (88  $\mu$ l), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (105 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Despues, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (25 ml) y dos veces con agua (2x25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite naranja. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 2%/dclorometano y después se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco que se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente para producir la base libre (107 mg). Se disolvió una muestra de la base libre (50 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se filtró sobre un sinterizador y se secó por succión para producir el *compuesto del título* (42 mg).

20

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,16 (3H, s), 3,30 (4H, s a), 3,69 (4H, s a), 7,34 (1H, d), 7,49 (3H, m), 7,74 (2H, s), 11,00 (1H, s a), 12,55 (1H, s a).

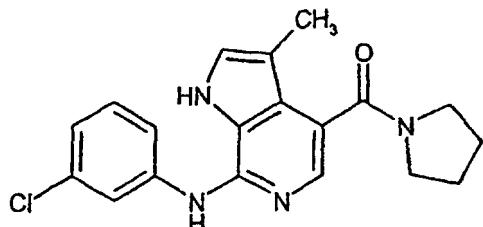
25

LC/MS t = 2,8 min, [MH<sup>+</sup>] 371 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

Ejemplo 2

1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona

30



40

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 1(f) usando pirrolidina (18  $\mu$ l) en lugar de morfolina. El *compuesto del título* se purificó adicionalmente usando una columna Biotage Horizon para producir un sólido blanquecino (20 mg).

45

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,79 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,12 (2H, t), 3,50 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,59 (1H, dd), 7,66 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,96 (1H, s), 11,10 (1H, s).

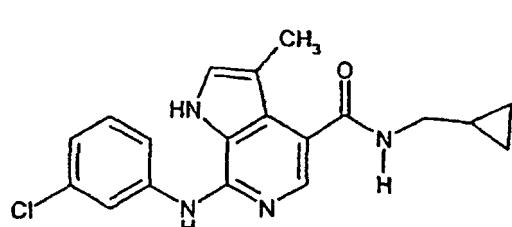
50

LC/MS t = 2,5 min, [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

Ejemplo 3a y 3b

Ciclopropilmetilamina del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y la sal hidrocloruro

55



65

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 1(f) usando ciclopropilmetilamina (19  $\mu$ l) en lugar de morfolina. El *compuesto del título* se purificó adicionalmente usando una columna Biotage Horizon para producir un sólido blanquecino (20 mg).

## ES 2 317 244 T3

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,25 (2H, m), 0,43 (2H,m), 1,05 (1H, m), 2,24 (3H, s), 3,33 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,24 (1H, t), 8,34 (1H, t), 8,99 (1H, s), 11,10 (1H, s).

LC/MS t = 2,7 min, [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O

b) Además se preparó una sal hidrocloruro del Ejemplo 3 por tratamiento de una solución del compuesto del Ejemplo 3a (12 mg) en etanol (2 ml) con 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado blanco. La solución se evaporó a sequedad para producir la sal hidrocloruro de la ciclopripilmetilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico. (12 mg).

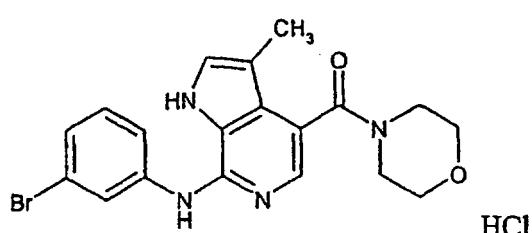
RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,25 (2H, m), 0,43 (2H,m), 1,03 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,16 (2H, t), 7,34 (1H, s a), 7,50 (3H, m), 7,73 (2H, s a), 8,64 (1H, s), 11,10 (1H, s), 12,40 (1H, s).

LC/MS t = 2,9 min, [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

### Ejemplo 4

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-bromofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

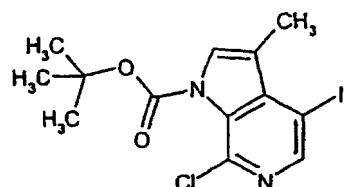
20



30

(a) *Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-4-yodo-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico*

35



45

A una solución de 7-cloro-4-yodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 600 mg). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución después se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,8 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La solución se agitó durante 1 h dejando que se calentara a la temperatura ambiente, después de lo cual se añadió gota a gota una porción adicional de dicarbonato de di-terc-butilo (375 mg) en tetrahidrofurano seco (4 ml). La solución se agitó durante 1 h dejando que alcanzara la temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua hasta que el pH de la fase acuosa fue neutro. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite pardo que solidificó. El sólido se trituró con isohexano, se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (1,27 g). El filtrado se evaporó, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con isohexano seguido de acetato de etilo al 5%/isohexano para dar más cantidad del *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo pálido. (890 mg).

60

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,60 (9H, s), 2,50 (3H, d), 8,44 (1H, s), 7,91 (1H, s).

LC/MS t = 4,1 min, [M-'Bu] 337 coherente con la fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

65

## (b) Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico

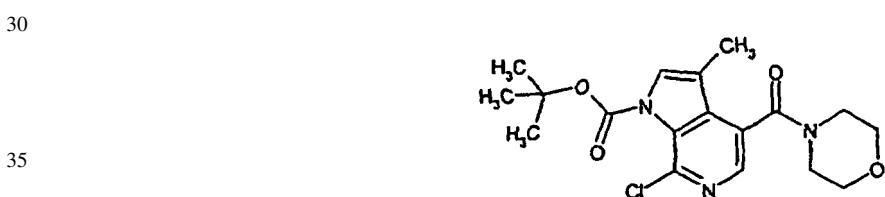


A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-4-yodo-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (200 mg) en tetrahidrofurano seco (4 ml) a -40°C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 600 ul) y La solución se agitó a 40°C durante 15 minutos. La solución se saturó con una corriente de gas dióxido de carbono y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con cloruro amónico saturado seguido de una solución de hidróxido sódico 1 N. La fase acuosa combinada después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado para producir un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua hasta que fue neutro. El sólido después se secó por succión y se secó adicionalmente sobre hidróxido sódico a 50°C para producir el *compuesto del título* (86 mg).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,61 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,92 (1H, d), 8,50 (1H, s), 13,60 (1H, s).

LC/MS t = 2,9 min, [M- $^1$ Bu] 255 coherente con la fórmula molecular  $C_{14}H_{15}^{35}ClN_2O_4$

## (c) Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico



A una solución de éster 1-terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico (80 mg) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió 4-etilmorfolina (131  $\mu$ l), morfolina (46  $\mu$ l), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (54 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). Después, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (2 x 4 ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite amarillo (107 mg) que se usó sin purificación adicional.

LC/MS t = 2,8 min, [MH $^+$ ] 380 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{19}^{35}ClN_3O_4$

(d) Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-bromofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico, 3-bromoanilina (56  $\mu$ l), y ácido metanosulfónico (33  $\mu$ l) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% y agua. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un sólido blanquecino. El sólido se trituró con éter dietílico, se retiró por filtración y se secó por succión. Después, el sólido se disolvió en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (58 mg).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,16 (3H, s), 3,30-3,69 (8H, a), 7,42-7,55 (4H, m), 7,73 (1H, s), 7,86 (1H, s), 11,00 (1H, s a), 12,55 (1H, s a).

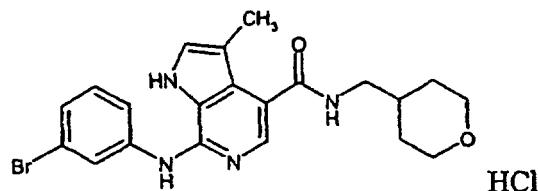
LC/MS t = 2,8 min, [MH $^+$ ] 417 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{81}BrN_4O_2$ .

## Ejemplo 5

Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-bromofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

5

10



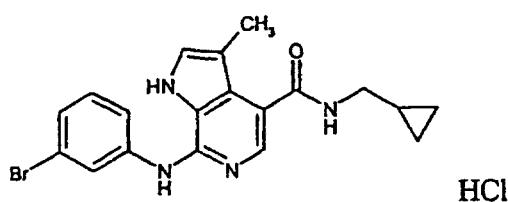
15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (Ejemplo 8a) y 3-bromoanilina para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (43 mg).

20 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,20 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,46-7,55 (4H, m a), 7,73-7,83 (2H, d), 8,59 (1H, s), 11,10 (1H, s a), 12,55 (1H, s a). LC/MS t = 2,9 min, [MH<sup>+</sup>] 445 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{23}^{81}BrN_4O_2$ .

## Ejemplo 6

25 Sal hidrocloruro de ciclopripilmetilamida del ácido 7-(3-bromofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

30



35

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) usando el compuesto del Ejemplo 17 (a) y 3-bromoanilina. La masa sólida bruta se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 2%/diclorometano seguido de metanol al 5%/diclorometano. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó y se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (30 mg).

40 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,24 (3H, s), 3,16 (2H, t), 7,48 (4H, m), 7,76 (2H, d), 8,68 (1H, t), 11,10 (1H, s), 12,70 (2H, s a).

45 LC/MS t = 3,3 min, [MH<sup>+</sup>] 401 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{81}BrN_4O$ .

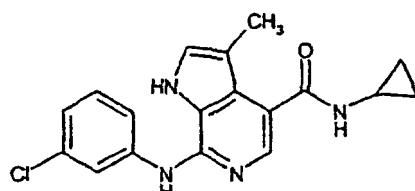
## Ejemplo 7

50

Ciclopripilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

55

60



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 1(f) usando ciclopripilamina (16  $\mu$ l) en lugar de morfolina. El *compuesto del título* se purificó adicionalmente usando una columna Biotage Horizon para producir un sólido blanquecino (18 mg).

65

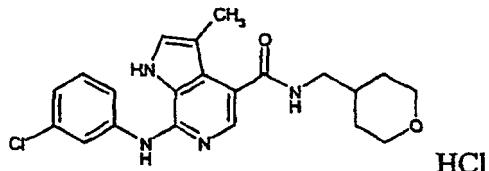
RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,55 (2H, m), 0,68 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,85 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, t), 8,28 (1H, d), 8,98 (1H, s), 11,10 (1H, s). LC/MS t = 2,4 min, [MH<sup>+</sup>] 341 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{17}^{35}ClN_4O$ .

## Ejemplo 8

Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

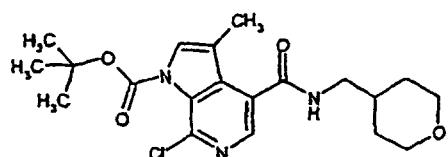
5

10



(a) Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico  
15

20



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) usando tetrahidropiran-4-ilmetilamina (222 mg) en lugar  
25 de morfolina para dar el *compuesto del título* en forma de una espuma blanquecina (413 mg).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,20 (2H, m), 1,60 (9H, s), 1,65 (2H, s), 1,79 (1H, m), 2,16 (3H, s), 3,19 (2H, t), 3,27 (2H, t),  
3,85 (2H, dd), 7,84 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,71 (1H, t).

LC/MS t = 2,9 min, [MH<sup>+</sup>] 408 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{26}^{35}ClN_3O_4$

(b) Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

35

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (c) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico y usando 3-cloroanilina (42 ul) en lugar  
de morfolina y se aisló como se describe en el Ejemplo 14 (b) para dar el *compuesto del título* (57 mg).

40 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,20 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd),  
7,33 (1H, s a), 7,49-7,54 (3H, d a), 7,73 (2H, s), 8,61 (1H, s), 11,50 (1H, s a), 12,85 (1H, s a).

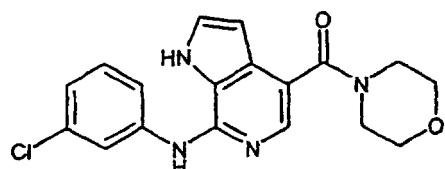
LC/MS t = 2,7 min, [MH<sup>+</sup>] 399 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O_2$ .

45

## Ejemplo 9

1-[7-(3-Clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

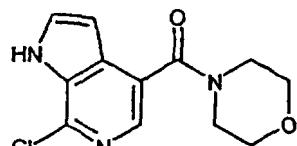
50



55

(a) 1-(7-Cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona

60



65

Se preparó a partir de ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico de una forma similar a la del Ejemplo  
19 (e) usando morfolina en lugar de tetrahidropiran-4-ilmetilamina para dar el *compuesto del título* (32 mg).

## ES 2 317 244 T3

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  3,33-3,67 (8H, ancha), 6,62 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,94 (1H, s), 12,35 (1H, s).

LC/MS t = 1,7 min, [MH<sup>+</sup>] 266 coherente con la fórmula molecular C<sub>12</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

5

(b) 1-[7-(3-Clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (f) con la excepción de que se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (17 mg).

10

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  3,51 (4H, s ancho), 3,61 (4H, s ancho), 6,55 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,75 (2H, d), 8,13 (1H, s), 9,80 (1H, s ancho), 11,85 (1H, s ancho).

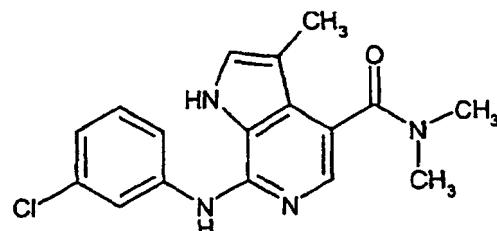
LC/MS t = 2,6 min, [MH<sup>+</sup>] 357 coherente con la fórmula molecular C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

15

Ejemplo 10

Dimetilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

20



25

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 1(f) usando hidrocloruro de dimetilamina (18 mg) en lugar de morfolina. El compuesto del título se purificó adicionalmente usando una columna Biotage Horizon para producir un sólido blanquecino (18 mg).

30

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,08 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,04 (3H, s), 6,97 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,97 (1H, s), 11,10 (1H, s).

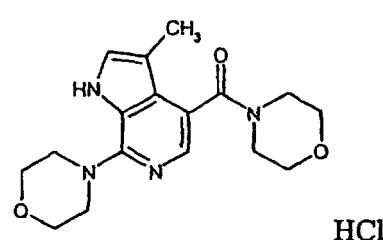
40

LC/MS t = 2,32 min, [MH<sup>+</sup>] 329 coherente con la fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

Ejemplo 11

45 Sal hidrocloruro de 1-(3-metil-7-morfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona

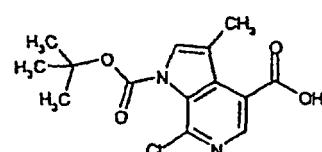
50



55

(a) Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico

60



65

# ES 2 317 244 T3

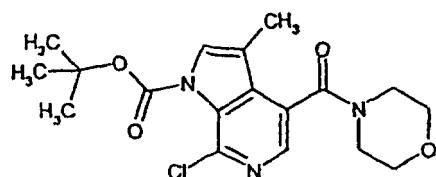
A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-4-yodo-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (2 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se le añadieron tamices moleculares de 4 A. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se enfrió a -40°C. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 5,4 ml) y la solución se agitó a -40°C durante 10 minutos. La solución se saturó con una corriente de gas dióxido de carbono que se pasó a través de una columna de Drierite y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una solución de hidróxido sódico 1 M hasta que se completó la extracción y la capa acuosa después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa ácida se extrajo dos veces con acetato de etilo, se combinó y se lavó con agua hasta que fue neutra. Después, la capa de acetato de etilo se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para dar un sólido. El sólido se trituró con isohexano, se retiró por filtración y se lavó con isohexano. El sólido se secó por succión y después se secó adicionalmente a 50°C al vacío para producir el *compuesto del título* (1,22 g).

5 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,61 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,92 (1H, d), 8,50 (1H, s), 13,60 (1H, s).

10 15 LC/MS  $t = 3,0$  min,  $[\text{M}^+\text{-Bu}] 255$  coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{35}\text{ClH}_2\text{O}_4$

(b) *Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico*

20



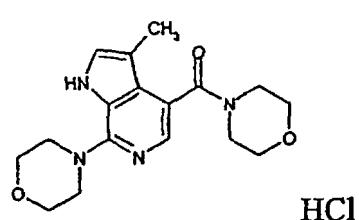
25

A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico (300 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-etilmorfolina (492  $\mu\text{l}$ ), morfolina (172  $\mu\text{l}$ ), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (204 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (223 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Después, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (2 x 10 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para dar una espuma blanquecina (107 mg) que se usó sin purificación adicional.

30 35 LC/MS  $t = 2,8$  min,  $[\text{MH}^+] 380$  coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$

(c) *Sal hidrocloruro de 1-(3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona*

40



45

50 Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (70 mg), morfolina (64  $\mu\text{l}$ ), y ácido metanosulfónico (48  $\mu\text{l}$ ) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (4 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para dar una espuma parda pálida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 2%/diclorometano seguido de metanol al 5%/diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó y se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (36 mg).

55 60

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,23-3,83 (16H, ancha), 7,62 (1H, s), 7,70 (1H, s), 12,30 (1H, s ancho), 13,40 (1H, s ancho).

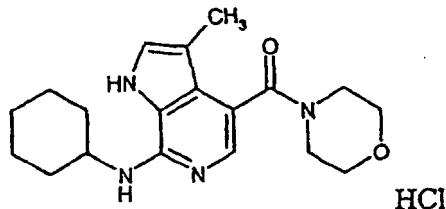
65

LC/MS  $t = 1,5$  min,  $[\text{MH}^+] 331$  coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ .

## Ejemplo 12

*Sal hidrocloruro de 1-(7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona*

5



10

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (66 mg), ciclohexilamina (80  $\mu$ l), y ácido metanolsulfónico (45  $\mu$ l) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. Se añadió ciclohexilamina (600  $\mu$ l en total) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 2,5h. La masa sólida obtenida se purificó como se ha descrito en el Ejemplo 11(c) para producir el *compuesto del título* (31 mg). RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,23-1,39 (5H, m), 1,65 (1H, d), 1,77 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,39-3,92 (9H, ancha), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, s), 12,00 (1H, s ancho), 12,65 (1H, s ancho).

15

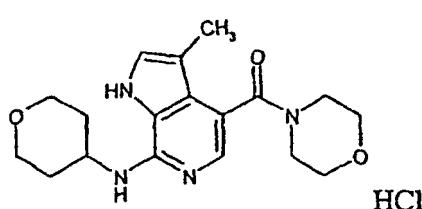
20

LC/MS t = 1,8 min, [MH<sup>+</sup>] 343 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

## 25 Ejemplo 13

*Sal hidrocloruro de 1-[3-metil-(7-tetrahidropiran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

30



35

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 12 usando tetrahidropiran-4-ilamina (270 mg) en lugar de ciclohexilamina para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (8 mg).

40

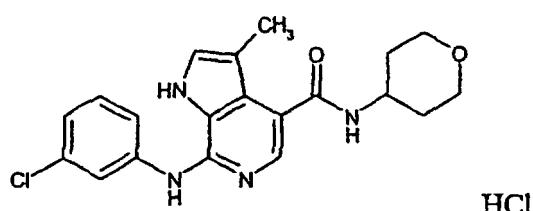
LC/MS t = 1,5 min, [MH<sup>+</sup>] 345 coherente con la fórmula molecular C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

## 45 Ejemplo 14

*Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

50

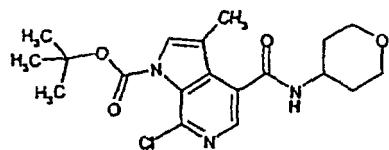
55



60

(a) *Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoyl)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico*

65



# ES 2 317 244 T3

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) a partir de éster 1-terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico y usando tetrahidropiran-4-ilamina (195 mg) en lugar de morfolina. El *compuesto del título* se purificó adicionalmente por trituración con éter/isoctano para dar un sólido blanquecino (324 mg).

5 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,49-1,56 (2H, m), 1,60 (9H, s), 1,84 (2H, d), 2,18 (3H, s), 3,41 (2H, t), 3,86 (2H, d), 4,03 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,66 (1H, d).

10 LC/MS t = 2,8 min, [MH<sup>+</sup>] 394 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{24}^{35}ClN_3O_4$

(b) *Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

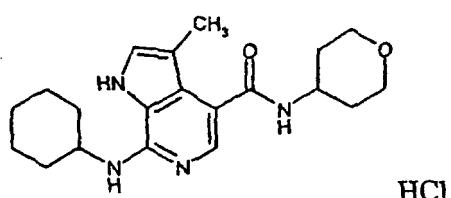
15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (c) usando 3-cloroanilina (43  $\mu$ l) en lugar de morfolina, con la excepción de que el *compuesto del título* permaneció como un sólido en la interfase cuando se repartió entre una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% y diclorometano. El sólido se retiró por filtración y la sal hidrocloruro se formó por disolución del sólido anterior en metanol, tratamiento con HCl 1 N (pocas gotas), evaporación y trituración con éter dietílico para producir el *compuesto del título* (37 mg).

20 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,49-1,58 (2H, m), 1,83 (2H, d), 2,23 (3H, s), 3,41 (2H, t), 3,87 (2H, d), 4,01 (1H, m), 7,35-7,74 (6H, ancha), 8,55 (1H, d), 11,10 (1H, s ancho), 12,60 (1H, s ancho).

25 LC/MS t = 2,71 min, [MH<sup>+</sup>] 385 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

## Ejemplo 15

30 *Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



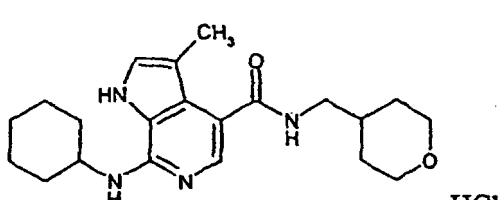
45 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 12, a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoyl)-pirrolo[2,3-c] piridina-1-carboxílico, con la excepción de que se omitió el ácido metanosulfónico. Se usó ciclohexilamina (900  $\mu$ l) y el tiempo de reacción fue de 15 h. Se usó acetato de etilo en lugar de diclorometano como disolvente de tratamiento, no se requirió cromatografía y se usó acetato de etilo en lugar de diclorometano en la formación de sal, para dar el *compuesto del título* (13 mg).

50 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,23-1,45 (5H, m), 1,45-1,70 (3H, m), 1,79 (4H, m), 2,00 (2H, m), 2,17 (3H, s), 3,39 (2H, t), 3,85-3,88 (4H, m), 7,48 (2H, s), 8,35 (1H, s), 12,70 (1H, s).

55 LC/MS t = 1,9 min, [MH<sup>+</sup>] 357 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{28}N_4O_2$ .

## Ejemplo 16

55 *Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



# ES 2 317 244 T3

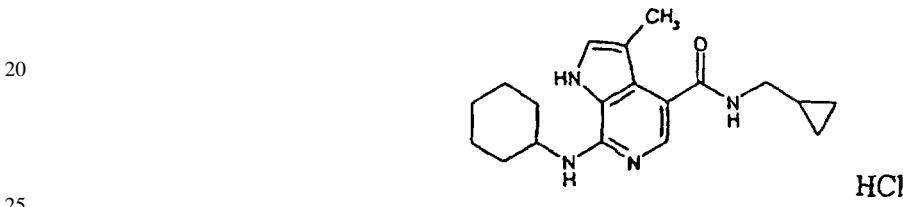
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 12, a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico, con la excepción de que se omitió el ácido metanosulfónico. Se usó ciclohexilamina ( $1,5 \mu\text{l}$ ) y el tiempo de reacción fue de 10 h. La masa sólida se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó como se describe en el Ejemplo 6 para producir el *compuesto del título* (28 mg).

5 RMN ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1,17-1,30 (3H, m), 1,33-150 (4H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 1,8 (3H, m), 2,00 (2H, s), 2,17 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,84-3,87 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,58 (1H, t), 9,00 (1H, s), 12,70 (2H, d).

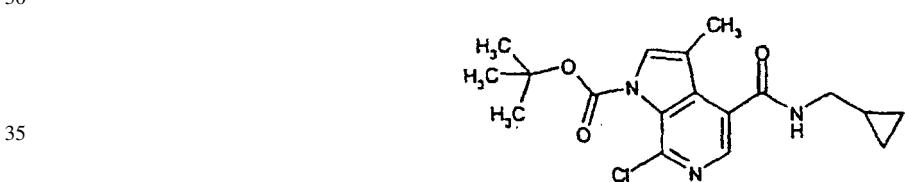
10 LC/MS  $t = 1,9$  min,  $[\text{MH}^+]$  371 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ .

## Ejemplo 17

15 *Sal hidrocloruro de ciclopripilmétalamida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



30 *(a) Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-4-(ciclopripilmétilcarbamoyl)-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico*



40 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) a partir de éster 1-terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico usando ciclopripilmétalamina ( $167 \mu\text{l}$ ) en lugar de morfolina para dar el *compuesto del título* en forma de una espuma de color pardo pálido (389 mg).

45 RMN ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  0,25 (2H, m), 0,45 (2H, m), 0,98 (1H, m), 1,61 (9H, s), 2,19 (3H, s), 3,17 (2H, t), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,79 (1H, t).

LC/MS  $t = 3,2$  min,  $[\text{MH}^+]$  364 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$

50 *(b) Sal hidrocloruro de ciclopripilmétalamida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

55 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 12, con la excepción de que se omitió el ácido metanosulfónico. Se usó ciclohexilamina ( $1,5 \mu\text{l}$ ) y el tiempo de reacción fue de 10 h. La masa sólida se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó como se describe en el Ejemplo 6 para producir el *compuesto del título* (58 mg).

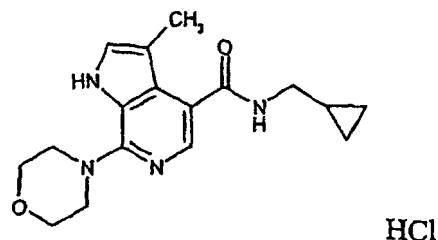
60 RMN ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  0,24 (2H, m), 0,45 (2H, m), 1,01 (1H, m), 1,23 (1H, m), 1,42 (4H, m), 1,64 (1H, d), 1,80 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,14 (2H, t), 3,19 (1H, s a), 7,39 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,66 (1H, t), 9,11 (1H, d), 12,80 (2H, t).

65 LC/MS  $t = 2,1$  min,  $[\text{MH}^+]$  327 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ .

## Ejemplo 18

*Sal hidrocloruro de ciclopripilmetilamida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

5



10

15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (c) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-4-(ciclopripilmetilcarbamoyl)-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico. La masa sólida se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage como se describe en el Ejemplo 6, para producir el *compuesto del título* (14 mg).

20 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,74 (4H, s a), 3,84 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,76 (1H, t), 12,50 (1H, s), 13,75 (1H, s a).

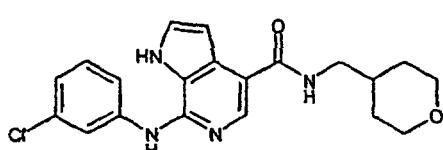
LC/MS  $t = 1,7$  min,  $[\text{MH}^+]$  315 coherente con la fórmula molecular  $C_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ .

25

## Ejemplo 19

*(Tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

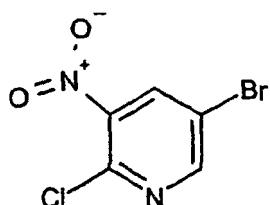
30



35

(a) *5-Bromo-2-cloro-3-nitropiridina*

40



45

50 Una suspensión de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitropiridina (19,2 g; vendida por Maybridge) en diclorofosfato de fenilo (40 ml) se calentó a 180°C durante 30 minutos para dar un aceite rojo. La mezcla de reacción después se purificó como se ha descrito en el Ejemplo 1 Método 1(a) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo pálido (20,4 g).

55

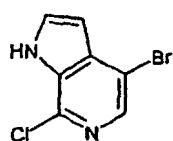
RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (1H, d), 8,69 (1H, d).

LC/MS  $t = 2,6$  min,  $[\text{MH}^+]$  239 coherente con la fórmula molecular  $C_5\text{H}_2^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

60

(b) *4-Bromo-7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina*

65

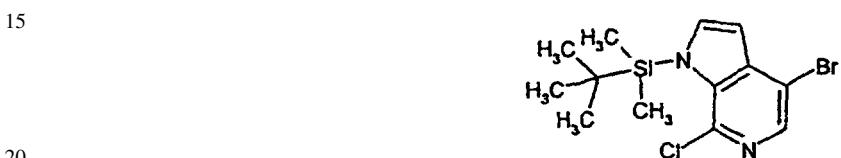


# ES 2 317 244 T3

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (7 g) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a -70°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano; 94,5 ml) durante 1 h. La solución se agitó a -70°C durante 1 h y después se inactivó con cloruro amónico saturado (150 ml) y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron para dar un aceite de color rojo oscuro. El residuo se trituró con éter dietílico (100 ml) y el sólido después se retiró por filtración, se secó por succión a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (1,75 g).

- 5 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  6,61 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,07 (1H, s), 12,50 (1H, s).  
 10 LC/MS t = 2,9 min,  $[\text{MH}^+]$  233 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_7\text{H}_4^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2$

(c) 4-Bromo-1-(terc-butildimetilsilanil)-7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



A una solución de 4-bromo-7-clorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,64 g) en tetrahidrofurano seco (80 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 625 mg). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución después se enfrió 25 de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (3,75 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La solución se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se lavó con agua hasta que el pH de la fase acuosa fue neutro. La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para dar un aceite pardo (2 g). El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de síliced (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite rojo. (1,63 g).

- 30 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,62 (6H, s), 0,87 (9H, s), 6,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,03 (1H, s).  
 LC/MS t = 4,0 min,  $[\text{MH}^+]$  347 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{Si}$

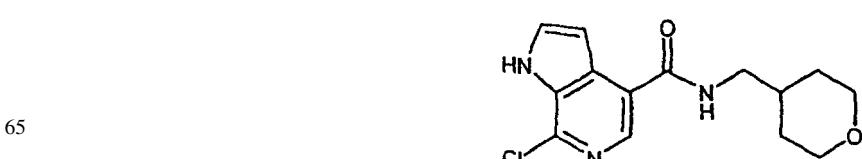
35 (d) Ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



A una solución de 4-bromo-1-(terc-butildimetilsilanil)-7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (500 mg) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió terc-butil-litio (1,7 M en pentano, 1,88 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y después se vertió en gránulos triturados de dióxido de carbono. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo 50 se disolvió en agua y la fase acuosa se lavó dos veces con éter dietílico. La fase acuosa después se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido amarillo (120 mg).

- 55 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,62 (6H, s), 0,87 (9H, s), 6,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,03 (1H, s).  
 LC/MS t = 1,8 min,  $[\text{MH}^+]$  197 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_8\text{H}_5^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

60 (e) (Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



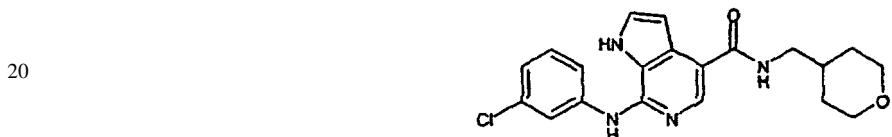
# ES 2 317 244 T3

A una solución de ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (110 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-etilmorfolina (187  $\mu$ l), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (97 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (118 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (129 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica después se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (4 ml) y salmuera (4 ml). La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), y se evaporó para dar un sólido pardo naranja. El sólido se trituró con éter dietílico y después se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (93 mg).

10 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,21 (2H, m), 1,63 (2H, d), 1,83 (1H, m), 3,21 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 6,92 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,53 (1H, t), 12,20 (1H, s).

LC/MS t = 1,9 min,  $[MH^+]$  294 coherente con la fórmula molecular  $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O$

15 (f) *(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



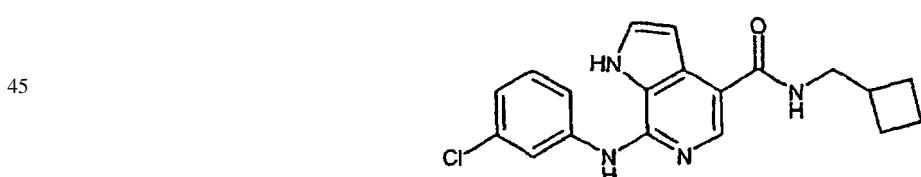
25 Una mezcla de (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (20 mg), 3-cloroanilina (15  $\mu$ l), y ácido metanosulfónico (9  $\mu$ l) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5%, por lo que el *compuesto del título* permaneció como un sólido en la interfase. El sólido se retiró por filtración, se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5%, agua y éter dietílico, después se secó por succión y se secó adicionalmente a 60°C al vacío para producir el *compuesto del título* (17 mg).

30 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,21 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,80 (1H, m), 3,19 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,10 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,85 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, s), 11,85 (1H, s a), 12,45 (1H, s a).

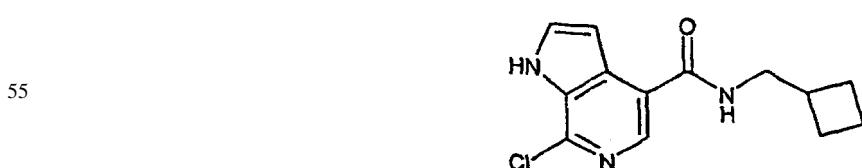
35 LC/MS t = 2,7 min,  $[MH^+]$  385 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

## Ejemplo 20

40 *Ciclobutilmetilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



50 (a) *Ciclobutilmetilamida del ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



60 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (e) a partir de ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico usando hidrocloruro de ciclobutilmetilamina (46 mg) en lugar de tetrahidropiran-4-ilmetilamina para dar el *compuesto del título* (39 mg).

65 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,72-1,88 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,56 (1H, m), 3,33 (2H, t), 6,91 (1H, s), 7,76 (1H, t), 8,27 (1H, s), 8,48 (1H, t), 12,25 (1H, s).

LC/MS t = 2,4 min,  $[MH^+]$  264 coherente con la fórmula molecular  $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$

# ES 2 317 244 T3

**(b) Ciclobutilmetilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico**

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (f) con la excepción de que el *compuesto del título* se aisló por trituración con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% seguido de lavado con agua y éter dietílico para dar el *compuesto del título* (29 mg).

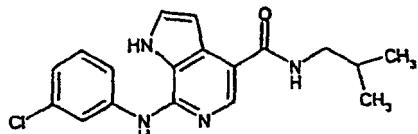
RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,72-1,86 (4H, m), 2,01 (2H, m), 2,55 (1H, m), 3,30 (2H, t), 6,90 (1H, s), 7,08 (1H, s a), 7,38 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,68 (1H, s), 8,19 (3H, d), 9,60 (1H, s a), 11,70 (1H, s a). LC/MS  $t = 3,5$  min,  $[MH^+]$  355 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$ .

10

**Ejemplo 21**

*Isobutilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

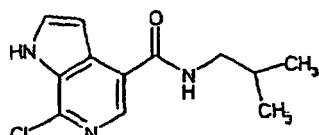
15



20

**(a) Isobutilamida del ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico**

25



30 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (e) a partir de ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico usando isobutilamina (28 mg) en lugar de tetrahidropiran-4-ilmetilamina para dar el *compuesto del título* (38 mg).

35 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,92 (6H, d), 1,87 (1H, m), 3,12 (2H, t), 6,91 (1H, d), 7,76 (1H, t), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, t), 12,25 (1H, s).

35

LC/MS  $t = 2,3$  min,  $[MH^+]$  252 coherente con la fórmula molecular  $C_{12}H_{14}^{35}ClN_3O$

40

**(b) Isobutilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico**

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (f) con la excepción de que el *compuesto del título* se aisló por trituración con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% seguido de lavado con agua y éter dietílico para dar el *compuesto del título* (34 mg).

45

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,91 (6H, m), 1,85 (1H, m), 3,11 (2H, t), 7,00 (1H, s), 7,30 (1H, s a), 7,51 (2H, s), 7,88 (2H, s), 8,00 (1H, s), 8,45 (1H, s), 12,20 (1H, s a).

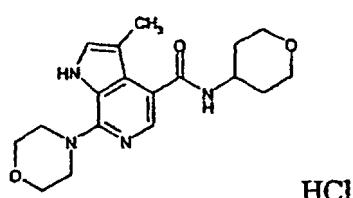
LC/MS  $t = 3,3$  min,  $[MH^+]$  343 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{19}ClN_4O$ .

50

**Ejemplo 22**

*Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

55



60

65 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (c) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoyl)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico y morfolina (71 mg) con la excepción de que la sal hidrocloruro se formó usando metanol en lugar de diclorometano como disolvente, para dar el *compuesto del título* (40 mg).

# ES 2 317 244 T3

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,48-1,57 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,20 (3H, s), 3,40-3,51 (6H, m), 3,81-3,88 (6H, m), 4,00 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,45 (1H, s), 11,80 (1H, s a), 13,40 (1H, s a).

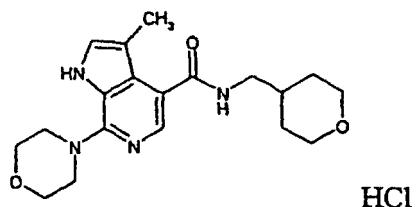
LC/MS t = 1,5 min, [MH<sup>+</sup>] 345 coherente con la fórmula molecular C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

5

## Ejemplo 23

10 Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

15



20

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (c) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoyl]-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico y morfina (68 mg) para dar el *compuesto del título* (33 mg).

25

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,23 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,66 (4H, s a), 3,82-3,87 (6H, m), 7,63 (1H, s), 7,71 (1H, s a), 8,64 (1H, s a), 12,30 (1H, s a), 13,50 (1H, s a).

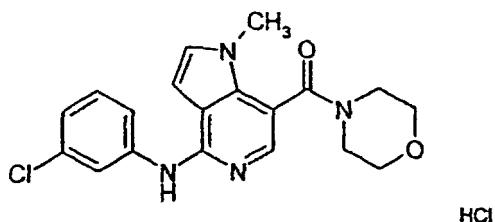
LC/MS t = 1,6 min, [MH<sup>+</sup>] 359 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

30

## Ejemplo 24

Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

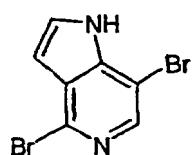
35



45

### a) 4,7-Dibromo-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

50



55

Se añadió bromuro de vinilmagnesio (44 ml, 1 M en THF) a THF seco (40 ml) y la solución se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 2,5-dibromo-4-nitropiridina (preparada por el Método de: Lee, Bang-Lin; Yamamoto, Takakazu, Macromolecules (1999), 32(5), 1375-1382), (3,53 g) en THF (80 ml) durante 40 mins a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 0°C y se añadió una solución saturada de cloruro amónico (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió a una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, la solución se evaporó y el residuo se añadió a acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se basificó con hidróxido sódico. La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y después con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. El residuo se trituró con éter (20 ml) para dar un sólido que se retiró por filtración. El filtrado se evaporó y se trituró con éter para producir una segunda extracción que, después de combinar con el producto anterior, dio el *compuesto del título* (0,97 g). El filtrado se evaporó y se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con DCM/Et<sub>2</sub>O 20:1 y se evaporó para dar un sólido blanco (0,38 g)

60 RMN (DMSO-d6)  $\delta$  6,60 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,13 (1H, s), 12,3 (1H, s).

65

## b) 4,7-Dibromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

5

10

15

20

25

30

35

40

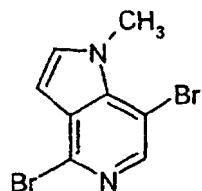
45

50

55

60

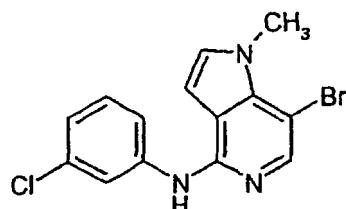
65



Una mezcla de 4,7-dibromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,35 g), yodometano (609  $\mu$ l) y carbonato potásico anhidro (1,35 g) en acetona seca (90 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se añadió a acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, dio el compuesto del título (0,99 g).

RMN (DMSO-d6)  $\delta$  4,13 (3H, s), 6,54 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,10 (1H, s).

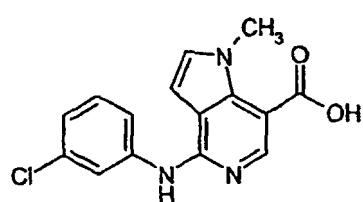
## c) (7-Bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)-(3-clorofenil)amina



Una mezcla de 4,7-dibromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (290 mg), 3-cloroanilina (153 mg), carbonato de cesio (652 mg), tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio(0) (10 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6 mg) en dioxano (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se realizó una adición más de tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(0) (10 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, después se repitió la adición y se continuó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se filtró a través de Celite usando acetato de etilo y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía sobre una columna Biotage, eluyendo con isohexano/diclorometano 1:1, y la evaporación dieron el compuesto del título (199 mg)

RMN (DMSO-d6)  $\delta$  4,08 (3H, s), 6,94 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,89 (1H, s), 8,13 (1H, t), 8,99 (1H, s).

## d) Ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carboxílico



Se disolvió (7-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)-(3-clorofenil)amina (96 mg) en THF seco (5 ml) y la solución se enfrió a aprox. -70°C en un baño de hielo seco/acetona en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butillitio (450  $\mu$ l, 1,6 Molar en hexanos) durante 1 minuto y después se burbujeó dióxido de carbono a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se agitó a aprox. -70°C durante 10 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se añadió a acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico a aprox. pH 5,5. Se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml), los extractos se secaron sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una goma (23 mg).

RMN (DMSO-d6)  $\delta$  3,94 (3H, s), 7,01 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,83 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,34 (1H, s), 9,20 (1H, s), 12,6 (1H, s a).

e) *Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

Una mezcla de ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (29 mg), morfolina (36  $\mu$ l), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (76 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (54 mg) y N,N-diisopropiletilamina (140  $\mu$ l) en dimetilformamida (2 ml) se agitó durante una noche y después se añadió a una mezcla de acetato de etilo (20 ml), agua (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 3 veces con agua, con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar una goma. Se purificó sobre MDAP y el producto se repartió en dos fracciones. La primera fracción se evaporó, se disolvió en acetato de etilo y se lavó como se ha indicado anteriormente, se secó y se evaporó para dar un sólido. Éste se trituró con éter y se purificó por MDAP y por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol, 20:1, para dar la base libre que se recogió en DCM tratado con HCl etéreo, se evaporó y se trituró con éter para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido (11 mg)

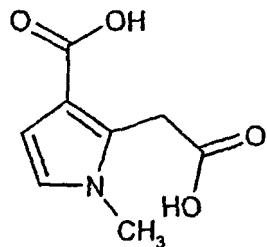
15 RMN (DMSO-d6)  $\delta$  3,4-3,9 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, s a), 7,5-7,6 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,75 (1H, s a), 7,89 (1H, s), 10,9 (1H, s a), 13,0 (1H, s a).

LC/MS t = 2,14 min, Ion molecular observado ( $MH^+$ ) = 371 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$

## 20 Ruta 2

*Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*25 a) *Ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

25



30

35

Una solución de metilamina (40% en peso en agua, 496 ml) en agua (200 ml) se enfrió a 10°C y se añadió en porciones ácido 1,3-acetonadicarboxílico (90 g) manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Después de completarse la adición, la reacción se enfrió a 10°C antes de la adición gota a gota de cloroacetaldehído (50% en agua, 135 ml), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 18°C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La solución se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico 5 N (500 ml), seguido de ácido clorhídrico hasta que la solución alcanzó un valor de pH de 1. La suspensión se filtró. Después, el sólido se calentó a reflujo en ácido acético glacial (400 ml), se agitó durante diez minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró antes de la suspensión y el sólido se lavó con la cantidad mínima de ácido acético. El sólido se secó al vacío para producir el *compuesto del título* en bruto (63,7 g).

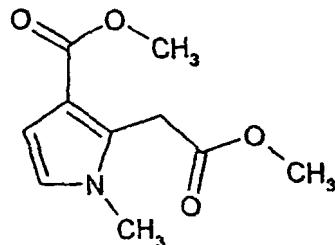
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,53 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,32 (1H, d), 6,70 (1H, d), 12,03 (2H, s, ancho).

El filtrado se redujo al vacío a aproximadamente  $\frac{1}{2}$  y filtró de nuevo. El sólido recogido se secó al vacío para producir el *compuesto del título* en bruto (7,55 g).

b) *1-Metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

55

60



65 Una solución de ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (63,7 g), y ácido p-toluenosulfónico (33,09 g) en metanol anhidro (600 ml) se calentó a reflujo durante 44 horas. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 250 ml). Las capas

# ES 2 317 244 T3

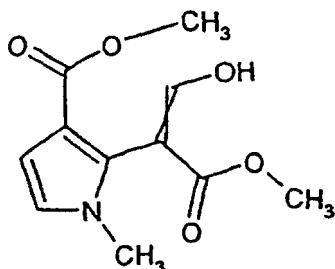
acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ( $MgSO_4$ ) y el disolvente se retiró para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido (65,6 g).

5 LC/MS  $[MH^+]$  212 coherente con la fórmula molecular  $C_{10}H_{13}NO_4$ .

Se prepararon 5,84 g más del *compuesto del título* como se ha indicado anteriormente (calentamiento a reflujo durante 35 horas) usando 7,55 g de material de partida.

10 Se preparó un lote adicional del *compuesto del título* (40,4 g de material de partida) como se ha indicado anteriormente, calentando a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se evaporó al vacío, se trató con bicarbonato sódico acuoso (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados secos ( $Na_2SO_4$ ) se trajeron para dar cristales blancos. Se usaron 2,4 g de este producto. El material de partida ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico se preparó como para (a), sin embargo, la adición inicial de ácido 1,3-15 acetona dicarboxílico se realizó en una atmósfera de argón a 10-15°C. El cloroacetaldehído se añadió mientras la temperatura se mantenía por debajo de 10°C y se continuó agitando durante 15 horas. Cuando el precipitado se retiró por filtración, se secó al vacío a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, se mantuvo a reflujo con ácido acético durante 20 minutos. El sólido se retiró por filtración.

20  
25 c) 2-{2-Hidroxi-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

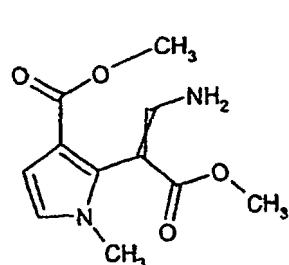


30  
35 El material de partida para esta etapa de reacción (37,9 g y 35,5 g) se obtuvo de tres preparaciones de 1-metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo.

40 A una suspensión de 1-metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (37,9 g) en THF (anhídrico, 300 ml), en una atmósfera de argón, se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 37,9 g). Despues de completarse la adición, la reacción se agitó a 22°C durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de formiato de metilo (16,6 ml). Se agitó la reacción a 18°C durante 50 minutos. Durante este periodo, la temperatura se incrementó a aproximadamente 21,5°C antes de un rápido incremento de la temperatura con desprendimiento de gas. Se aplicó refrigeración (dióxido de carbono sólido) a la cara exterior del matraz. La temperatura alcanzó un máximo de 30°C antes de la adición gota a gota a 20°C. El refrigerante se retiró y la reacción se agitó durante 17 horas más. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo/agua antes de la adición cuidadosa de metanol (100 ml). La mezcla de reacción después se combinó con el producto de otra segunda mezcla preparada de una forma similar (el peso de partida del 1-metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo fue de 35,5 g). La solución se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución de cloruro amónico saturado (600 ml), despues se acidificó a pH 1 por la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. Se añadió hielo para enfriar la asolución y se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y el disolvente se retiró para producir un sólido oleoso negro. El aceite se decantó y el residuo se trituró con hexano (2 x 200 ml), éter dietílico (200 ml) y hexano (200 ml). Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (65,2 g).

55 LC/MS  $[MH^+]$  238 coherente con la fórmula molecular  $C_{11}H_{13}NO_5$ .

d) 2-{(Z)-2-Amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

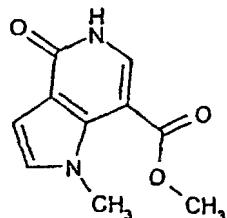


# ES 2 317 244 T3

Una solución de 2-{2-hidroxi-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (65,2 g) y acetato amónico (105 g) en metanol (800 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió y el metanol se retiró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se usaron grandes cantidades de acetato de etilo (>2 l) para disolver el residuo. La solución orgánica se lavó con agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y el disolvente se retiró para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (58,4 g).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 239 coherente con la fórmula molecular  $C_{11}H_{14}N_2O_4$ .

10 e) *1-Metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo*



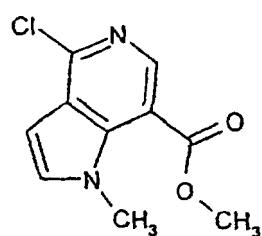
25 Una mezcla de 2-{2-amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (2 g) y t-butóxido sódico (160 mg) en dimetilformamida (18 ml) se irradió con un reactor de microondas a 160°C durante 20 minutos. La reacción se repitió 28 veces. Las mezclas de reacción se combinaron (56,4 g) y después de enfriar se formó un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el *compuesto del título* (17,1 g).

30  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,57 (1H, d), 7,12 (1H d), 7,68 (1H, d), 11,41 (1H, s, ancho).

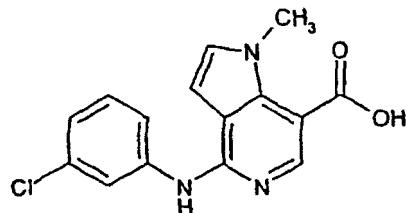
35 El filtrado se redujo al vacío y el residuo se trituró con agua (100 ml) y HCl 2 N (150 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua y éter dietílico para producir un sólido pardo (18,38 g). Éste se agitó en éter dietílico (100 ml) durante 15 minutos y se filtró de nuevo y se secó al vacío para producir el *compuesto del título* (16,29 g). Rendimiento total 33,39 g.

Se prepararon lotes adicionales de una forma similar a la usada en la siguiente etapa.

40 f) *4-Cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo*



55 Una suspensión de 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (47,4 g) en oxicloruro de fósforo (64,4 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 50 minutos y después se dejó enfriar. El oxicloruro de fósforo se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (600 ml) y carbonato sódico saturado (600 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (600 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ( $MgSO_4$ ) y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de sílice Biotage (800 g) eluyendo con diclorometano para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (42,7 g).  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,72 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,39 (1H, s).

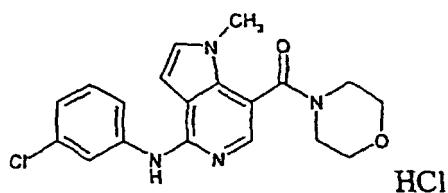
g) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

15 A una suspensión de 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (23,1 g) en 1,4-dioxano (300 ml) se le añadió 3-cloroanilina (27 ml). La reacción se calentó a 110°C durante 17 horas, tiempo durante el cual se formó rápidamente una solución después del calentamiento, seguido de la precipitación de un sólido. La reacción se dejó enfriar y después se repartió entre diclorometano (700 ml) y carbonato sódico saturado (500 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron ( $MgSO_4$ ). Éstos se combinaron con otro extracto de diclorometano de una reacción realizada como se ha descrito anteriormente (el peso de 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo es de 22,9 g). El disolvente se retiró para producir un sólido naranja/pardo. Éste se calentó en metanol (650 ml) e hidróxido sódico 2 N (350 ml) hasta 80°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió y después se redujo al vacío. El residuo se agitó con éter dietílico (400 ml) durante 15 minutos. El líquido naranja se decantó y el residuo sólido se trituró con éter dietílico (400 ml). El sólido se filtró y después se añadió a agua (400 ml). El pH de la solución se alteró hasta un valor de aproximadamente 7 con ácido clorhídrico 5 N. El precipitado se filtró, sin embargo estuvo en forma de una goma pegajosa. Todo el material se transfirió a un matraz con metanol (>1 l en total). La solución se redujo al vacío. Se formó un precipitado después de que se retirase el metanol. Éste se filtró y se secó al vacío para producir el *compuesto del título* (60,23 g).

20

25

30  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3,97 (3H, s), 7,02-7,09 (2H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,31 (1H, s), 9,42 (1H, s, ancho), 12,79 (1H, s, ancho).

35 h) *N*-(3-Clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

Una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (25,0 g) en dimetilformamida seca (300 ml), se trató con 1-hidroxibenzotriazol (14,00 g), N-etilmorfolina (42 ml), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19,03 g) y morfolina (14,4 ml) a 23°C en una atmósfera de argón con agitación. Después de 24 h, la solución se evaporó y se trató con carbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados secos se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de sílice Biotage (800 g) eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1 a 7:3) para dar la base libre del *compuesto del título* (26,9 g). Se trató una porción de la base libre (21,9 g) en metanol (250 ml) con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico a pH 1 y después se evaporó al vacío. La trituración del residuo con éter seguido de filtración produjo el *compuesto del título* (22,75 g).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 371 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$ .

60  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  3,49-3,59 (2H, m), 3,59-3,74 (2H, m), 3,73-3,92 (7H, m), 7,1 (1H, d), 7,40-7,60 (6H, m).

# ES 2 317 244 T3

*Condiciones, instrumentos y programas informáticos usados para los sistemas de auto-purificación dirigida de masas en los Ejemplos 24 Ruta 2, 25 a 246*

## *Instrumentos*

5 Módulo de gradiente binario Waters 2525, bomba de constitución Waters 515, módulo de control de la bomba Waters, recolector de inyección Waters 2767, gestor de fluidos de la columna Waters, detector de matriz de fotodiodos Waters 2996, espectrómetro de masas Waters ZQ, recolector de fracciones Gilson 202, recolector de desechos Gilson Aspec.

10

## *Programas informáticos*

15 Waters Masslynx version 4

20

## *Columna*

Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 20 100 mm (escala grande). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5  $\mu\text{m}$ .

## *Disolventes*

25 A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

disolvente de preparación = metanol: agua 80:20

30 disolvente de aclarado de agujas = metanol

## *Métodos*

35 Se usan cuatro métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Todos tienen un tiempo de ejecución de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 13,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

40 Escala Grande/Pequeña 1,0-1,6 = 0-20% B

Escala Grande/Pequeña 1,5-2,1 = 15-55% B

Escala Grande/Pequeña 2,0-2,7 = 30-85% B

45 Escala Grande/Pequeña 2,6-4,0 = 50-99% B

## *Caudal*

50 Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min (Escala Pequeña) o de 40 ml/min (Escala Grande)

Las LCMS para los Ejemplos 24 Ruta 2, 25 a 246 se realizaron en uno de los siguientes sistemas, MS3-2, MS3-1, MS2-2, MS2-1, MS1-3, MS1-2 o MS1-1,

55

## *Instrumentos*

### MS3-2

60 Bomba de Gradiente Agilent 1100, Autoinyector Agilent 1100, Detector Agilent 1100 DAD, Desgasificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Agilent 1100 ALSTherm, Espectrómetro de Masas Waters ZQ, Sedere Sedex 85

### MS3-1

65 Waters Alliance 2795, Detector de Serie de Fotodiodos Waters 2996, Espectrómetro de Masas Waters ZQ Sedere Sedex 75

# ES 2 317 244 T3

## MS2-2

5 Bomba de Gradiente Agilent 1100, Detector Agilent 1100 DAD, Desgasificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Espectrómetro de Masas Waters ZQ, Tratamiento de Muestras Waters 2777 Sedere Sedex 75

## MS2-1

10 Bomba de Gradiente Agilent 1100, Detector Agilent 1100 DAD, Desgasificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Espectrómetro de Masas Waters ZMD, Bomaba de Jeringa Gilson 402, Soporte de Muestras Gilson 2333XL, Sedere Sedex 75

## MS1-3

15 Waters Alliance 2795, Detector de Serie de Fotodiodos Waters 996, Espectrómetro de Masas Waters ZQ Sedere Sedex 75

## MS1-2

20 Bomba de Gradiente Agilent 1100, Detector Agilent 1100 DAD, Desgasificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Espectrómetro de Masas Waters ZMD, Bomaba de Jeringa Gilson 402, Soporte de Muestras Gilson 233XL, Sedere Sedex 75

## MS1-1

30 Waters Alliance 2795, Detector de Serie de Fotodiodos Waters 996, Espectrómetro de Masas Waters ZQ Sedere Sedex 75

35 El software, la columna y el sistema de disolventes usados en los sistemas anteriores fueron los mismos y se muestran a continuación.

### *Programas informáticos*

40 Waters Masslynx versiones 4,0

### *Columna*

45 La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 3  $\mu\text{m}$ .

### *Disolventes*

50 A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,05%

B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

### *Método*

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 4 minutos, que comprende un gradiente de 3 minutos (0-100% B) seguido de 1 minuto de lavado abundante de la columna.

### *Caudal*

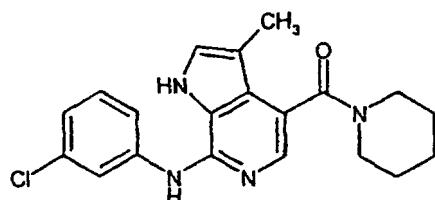
El método anterior tiene un caudal de 1,5 ml/mins.

Ejemplo 25a y 25b

1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona y su sal hidrocloruro

5

10

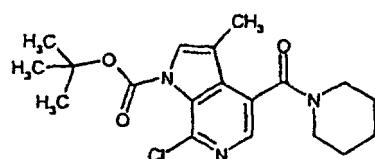


15

i) Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico

20

25



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) a partir del Ejemplo 11 (a) usando piperidina (191  $\mu$ l) en lugar de morfolina para dar el *compuesto del título* en forma de una espuma blanca (366 mg).

30

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,36-1,45 (6H, m), 1,61 (9H, s), 2,12 (3H, s), 3,15 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,75 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,08 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 378 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>24</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

35

(a) 1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona

40

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (90 mg) y usando 3-cloroanilina (50  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina y calentamiento durante 15 en lugar de 30 minutos. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico para dar el *compuesto del título* (67 mg).

45

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,38 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,13 (3H, s), 3,22 (1H, s a), 3,67 (2H, d a), 4,05 (1H, s a), 6,95 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,60 (2H, m), 8,20 (1H, m) 8,97 (1H, s), 11,1 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O

50

b) Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona

Se suspendió 1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (60 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó y se secó a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (56 mg).

55

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,41 (2H, s a), 1,61 (4H, s a), 2,15 (3H, s), 3,26 (2H, s a), 3,67 (2H, s a), 7,36 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,73 (2H, d), 11,1 (1H, s), 12,68 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

60

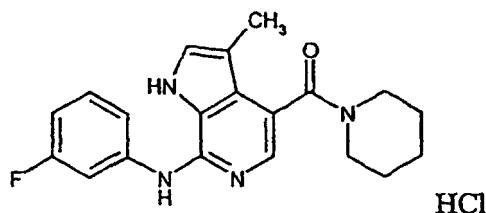
65

## Ejemplo 26

Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-fluorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona

5

10



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (90 mg) y usando 3-fluoroanilina (46  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina y calentando durante 15 en lugar de 30 minutos. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con 20 éter dietílico y después se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó y se secó a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (17 mg).

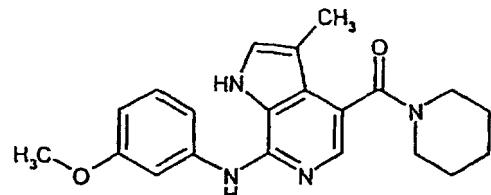
RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,39 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,14 (3H, s), 3,24 (2H, s a), 3,66 (2H, d a), 6,95 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,82 (1H, s a), 10,0 (1H, s a), 11,85 (1H, s a). LC/MS [MH $^+$ ] 353 coherente con la 25 fórmula molecular  $C_{20}H_{21}FN_4O$ .

## Ejemplo 27a y 27b

30 1-[7-(3-Metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona y su sal hidrocloruro

35

40



a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (90 mg) y usando 3-metoxianilina (54  $\mu$ l) en lugar 45 de 3-bromoanilina y calentando durante 15 en lugar de 30 minutos. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico para dar 1-[7-(3-metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (65 mg).

50 RMN ( $d^6$ -DMSO) 1,37 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,12 (3H, s), 3,23 (2H, s a), 3,61 (2H, d a), 3,76 (3H, s), 6,52 (1H, dd), 7,20 (1H, t), 7,36 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,62 (1H, t), 8,72 (1H, s), 11,1 (1H, s). LC/MS [MH $^+$ ] 365 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{24}N_4O_2$

b) Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona

55 Se suspendió 1-[7-(3-metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (50 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó y se secó a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (47 mg).

60 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,39 (2H, s a), 1,61 (4H, s a), 2,15 (3H, s), 3,26 (2H, s a), 3,66 (2H, s a), 3,76 (3H, s), 6,87 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, t), 7,69 (1H, s), 10,75 (1H, s), 12,50 (1H, s).

LC/MS [MH $^+$ ] 365 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{24}N_4O_2$ .

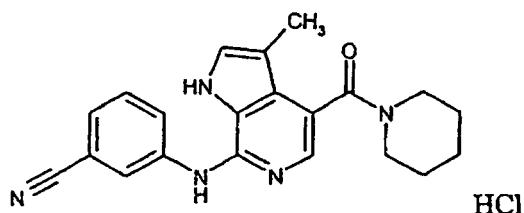
65

## Ejemplo 28

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-cianofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona*

5

10



15

20

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (90 mg) y usando 3-cianoanilina (56 mg) en lugar de 3-bromoanilina y calentamiento durante 15 en lugar de 30 minutos. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico y después se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó y se secó a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (25 mg).

25

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,39 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,15 (3H, s), 3,24 (2H, s a), 3,66 (2H, d a), 7,53-7,62 (4H, m), 7,91 (1H, d), 8,33 (1H, s), 10,0 (1H, s a), 11,90 (1H, s a).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 359 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{21}N_5O$ .

30

Ejemplo 29a y 29b

*1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1*I*<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)metanona y su sal hidrocloruro*

35

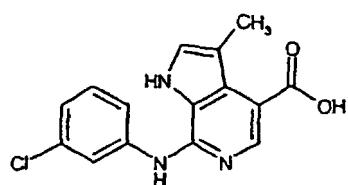
40



i) *Ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

45

50



55

60

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico (200 mg) y 3-cloroanilina (0,68 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se basificó con NaOH 1 M, la capa acuosa se extrajo y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 M para producir un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua hasta que fue neutro. El sólido después se secó por succión y se secó adicionalmente sobre hidróxido sódico a 50°C al vacío para producir el *compuesto del título* (197 mg).

65

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,38 (3H, s), 7,02 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,44 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,18 (1H, s), 11,30 (1H, s a), 12,33 (1H, s a).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 302 coherente con la fórmula molecular  $C_{15}H_{12}{^{35}Cl}N_3O_2$ .

(a) *I-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1*<sup>6</sup>*-tiomorfolin-4-il)metanona*

A una solución de ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (150 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-etilmorfolina (253  $\mu$ L), hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-dióxido (90, mg), 5 1-hidroxibenzotriazol hidrato (105 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (25 ml) y agua (25 ml).

10 La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite naranja. El residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco que se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (75 mg).

15 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,11 (3H, s), 2,49-2,57 (8H, m), 6,94 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,45 (1H, s), 11,65 (1H, s ancho).

LC/MS [ $MH^+$ ] 419 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_3S$ .

20 b) *Sal hidrocloruro de I-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1*<sup>6</sup>*-tiomorfolin-4-il)metanona*

25 Se disolvió una muestra de la base libre (70 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se filtró en un sinterizador, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (52 mg).

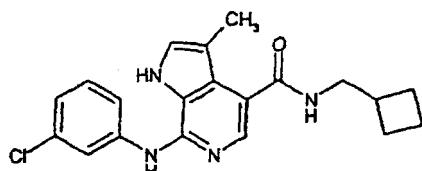
30 RMN ( $MeOD$ )  $\delta$  2,24 (3H, s), 2,97-3,93 (8H, m), 7,42-7,71 (6H, m).

LC/MS [ $MH^+$ ] 419 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_3S$ .

35 Ejemplo 30a y 30b

30 *Ciclobutilmetilamina del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloruro*

35



45

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) a partir del compuesto del Ejemplo 29 (i) usando hidrocloruro de ciclobutilmetilamina (63,8 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-dióxido, para producir ciclobutilmetilamina del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (69 mg).

50

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,73-1,84 (4H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 3,29 (2H, t), 6,95 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,85 (1H, t), 8,26 (1H, s), 9,33 (1H, s ancho), 11,51 (1H, s ancho).

55

LC/MS [ $MH^+$ ] 369 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O$ .

60 b) *Sal hidrocloruro de ciclobutilmetilamina del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

65

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (b).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,72-3,54 (12H, m), 7,29-8,51 (9H, m).

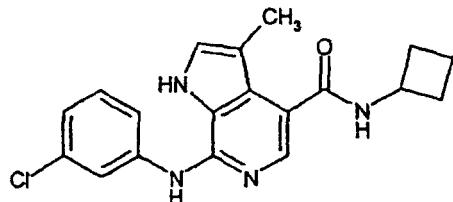
LC/MS [ $MH^+$ ] 369 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O$ .

## Ejemplo 31a y 31b

*Ciclobutilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloruro*

5

10



15 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) a partir del compuesto del Ejemplo 29 (i), usando ciclobutilamina (37,3 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido y el producto bruto se purificó usando una columna ultrarrápida Biotage 25 M con amoníaco al 2% en metanol: diclorometano como eluyente, antes de, por ejemplo, la trituración, para producir ciclobutilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico (36 mg).

20

RMN(d<sup>6</sup>-DMSO) δ 1,66-1,67 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,21-2,24 (5H, m), 4,42 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,98 (1H, s), 11,11 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

25

b) *Sal hidrocloruro de ciclobutilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico*

30

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (b).

RMN(d<sup>6</sup>-DMSO) δ 1,68-2,22 (9H, m), 4,42 (1H, m), 7,47-7,72 (7H, m), 8,79 (1H, s), 12,40 (1H, s ancho).

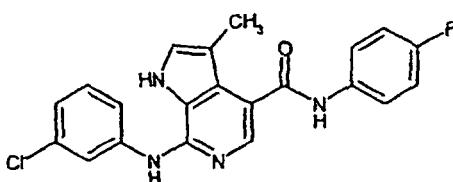
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

35

## Ejemplo 32a y 32b

*(4-Fluorofenil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloruro*

45



50

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) usando 4-fluoroanilina (58,3 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido, para producir el *compuesto del título* (32 mg).

55

RMN(MeOH) δ 2,31 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, t), 7,28 (2H, t), 7,49 (1H, d), 7,70-7,72 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,02 (1H, s). LC/MS [MH<sup>+</sup>] 395 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClFN<sub>4</sub>O.

55

b) *Sal hidrocloruro de (4-fluorofenil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico*

60

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (b).

RMN(MeOH) δ 2,34 (3H, s), 7,11-7,73 (10H, m).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 395 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClFN<sub>4</sub>O.

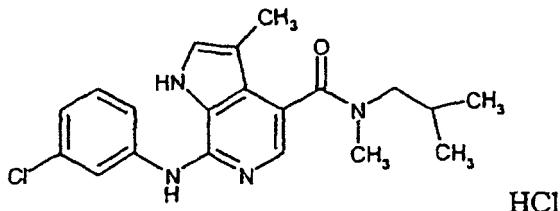
65

# ES 2 317 244 T3

## Ejemplo 33

*Sal hidrocloruro de isobutilmetilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico*

5



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(f) a partir del compuesto del Ejemplo 2 (e) usando N-metilisobutilamina (45,7 mg) en lugar de morfolina, para producir el *compuesto del título* (16 mg).

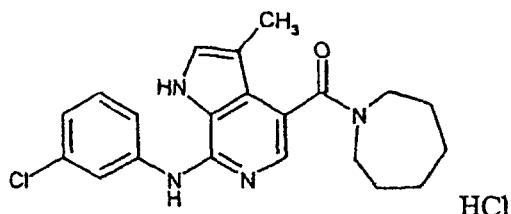
20 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,71-3,62 (15H, m), 7,29-7,83 (6H, m), 10,72 (1H, s a), 12,28 (1H, s a).

LC/MS [ $MH^+$ ] 371 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{23}^{35}ClN_4O$ .

## Ejemplo 34

*Sal hidrocloruro de 1-azepan-1-il-1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]metanona*

30



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(f) usando homopiperidina (52 mg) en lugar de morfolina con la excepción de que el tiempo de reacción se extendió durante 24 h. Se añadieron 52 mg extra de homopiperidina después de las 16 h iniciales de agitación y la mezcla se calentó a 110°C para producir el *compuesto del título* (18 mg).

45 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,52-3,61 (15H, m), 7,33-7,73 (6H, m), 11,28 (1H, s ancho), 12,78 (1H, s ancho).

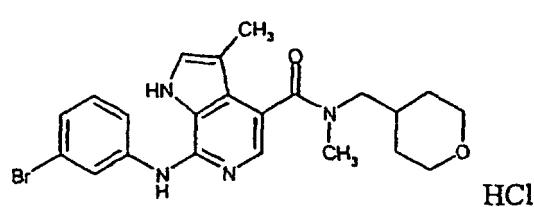
LC/MS [ $MH^+$ ] 383 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$ .

50

## Ejemplo 35

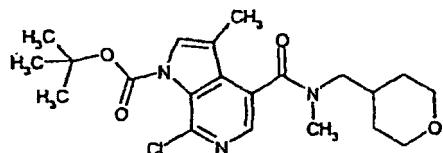
*Sal hidrocloruro de metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-bromofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico*

55



5 (a) Éster dimetiletilílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico

10



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) usando hidrocloruro de metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)amina (280 mg) en lugar de morfolina para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (540 mg).  
15 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 422 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>28</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

20

(b) Sal hidrocloruro de metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-bromofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

25

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster dimetiletilílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (120 mg) y 3-bromoanilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en lugar de trituración con éter dietílico. La formación de la sal se realizó como en el Ejemplo 4 (d) para producir el *compuesto del título* (66 mg).

30

RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0,94 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,42 (1H, s a), 1,62 (1H, d), 1,85-2,04 (1H, m), 2,11 (3H, d), 2,87-3,04 (3H, d), 3,20 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,73-3,90 (2H, m), 7,38-7,57 (4H, m), 7,74-7,85 (2H, d), 11,15 (1H, s a), 12,65 (1H, s a).

35

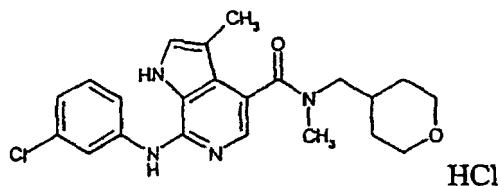
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 459 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>25</sub><sup>81</sup>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

### Ejemplo 36

40

Sal hidrocloruro de metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

45



50

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster dimetiletilílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (120 mg) y 3-cloroanilina en lugar de 3-bromoanilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en lugar de trituración con éter dietílico. La formación de la sal se realizó como en el Ejemplo 4 (d) para producir el *compuesto del título* (70 mg).

55

RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0,92 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,42 (1H, s a), 1,62 (1H, d), 1,85-2,04 (1H, m), 2,11 (3H, d), 2,87-3,04 (3H, d), 3,20 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,73-3,90 (2H, m), 7,28 (1H, s a), 7,42-7,56 (3H, m), 7,67-7,83 (2H, d), 10,80 (1H, s a), 12,40 (1H, s a).

60

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 413 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

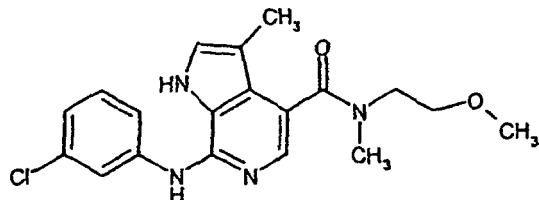
65

Ejemplo 37a) y 37b)

(2-Metoxietil)metilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloruro

5

10



a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) usando (2-metoxietil)metilamina (45,7 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido, para producir (2-metoxietil)metilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico (36 mg).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,99-4,11 (13H, m), 6,97 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,62 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,97 (1H, s), 11,12 (1H, s a).

20

LC/MS [ $MH^+$ ] 373 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

b) Sal hidrocloruro de (2-metoxietil)metilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

25

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (b).

30

RMN (MeOH)  $\delta$  1,90-4,60 (13H, m), 7,13-8,10 (6H, m).

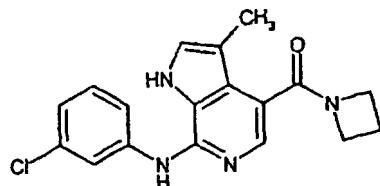
LC/MS [ $MH^+$ ] 373 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

Ejemplo 38

35

1-Azetidin-1-il-1-[7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]metanona

40



45

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) usando azetidina (29,9 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido con la excepción de que el tiempo de reacción se extendió por 24 h. Se añadieron 52 mg extra de azetidina después de las 16 h iniciales de agitación y la mezcla se calentó a 110°C para producir el compuesto del título (20 mg).

50

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,38 (3H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 3,16 (2H, t), 3,32 (2H, t), 6,05 (1H, d), 6,35 (2H, t), 6,56, (1H, d), 6,85, (1H, s), 7,03 (1H, d).

55

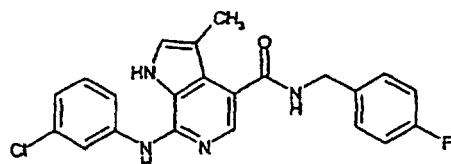
LC/MS [ $MH^+$ ] 341 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{17}^{35}ClN_4O$ .

Ejemplo 39a y 39b

60

4-Fluorobenilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloruro

65



# ES 2 317 244 T3

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) usando 4-fluorobenzilamina (65,6 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido, para producir 4-fluorobenilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (74 mg).

5 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,17 (3H, s), 4,47 (2H, d), 6,96 (1H, d), 7,15-7,32 (6H, m), 7,81 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,83 (1H, t), 9,67 (1H, s), 11,88 (1H, s).

LC/MS [ $MH^+$ ] 409 coherente con la fórmula molecular  $C_{22}H_{18}^{35}ClFN_4O$

10 b) *Sal hidrocloruro de 4-fluorobenilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

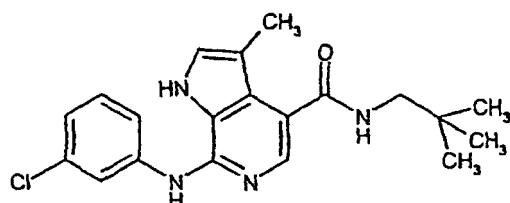
15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (b).

15 RMN (MeOH)  $\delta$  2,23 (3H, s), 4,57 (2H, s), 7,06-7,69 (10H, m).

LC/MS [ $MH^+$ ] 409 coherente con la fórmula molecular  $C_{22}H_{18}^{35}ClFN_4O$ .

20 Ejemplo 40a y 40b

*(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



35 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a), usando hidrocloruro de neopentilamina (45,7 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido, para producir (2,2-dimetilpropil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (64 mg).

35 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0,94 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,11 (2H, d), 6,93 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,34, 1H, s), 7,69 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,22 (1H, t), 8,33 (1H, s), 9,34 (1H, s), 11,51 (1H, s).

40 LC/MS [ $MH^+$ ] 371 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{23}^{35}ClN_4O$ .

45 b) *Sal hidrocloruro de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*

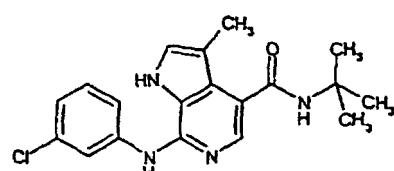
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (b).

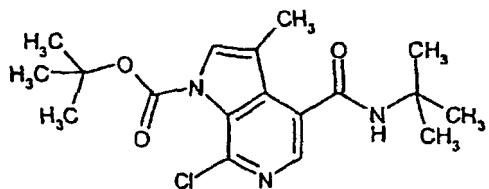
50 RMN (MeOH)  $\delta$  1,009 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,25 (2H, d), 7,39-7,71 (6H, m), 8,63, (1H, t).

50 LC/MS [ $MH^+$ ] 371 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{23}^{35}ClN_4O$ .

Ejemplo 41

55 *tert-Butilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico*



(a) Éster *terc*-butílico del ácido 4-*terc*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) usando <sup>1</sup>butilamina (203  $\mu$ l) en lugar de morfolina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice cargando con diclorometano y eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano y después con acetato de etilo al 20%/hexano para dar el *compuesto del título* en forma de una espuma blanca (203 mg).

15

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,39 (9H, s), 1,60 (9H, s), 2,20 (3H, s), 7,81 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,28 (1H, s). LC/MS [MH<sup>+</sup>] 366 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{24}{^{35}Cl}N_3O_3$

20 (b) *terc*-Butilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

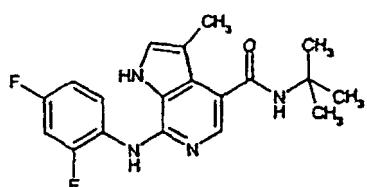
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-*terc*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico (68 mg) y usando 3-cloroanilina (39  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico para dar el *compuesto del título* (34 mg).

25

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,39 (9H, s), 2,23 (3H, s), 6,95 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,78 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,98 (1H, s), 11,05 (1H, s).

30 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 357 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{21}{^{35}Cl}N_4O$ .

## Ejemplo 42

35 *terc*-Butilamida del ácido 7-(2,4-difluorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-*terc*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico (68 mg) y usando 2,4-difluoroanilina (38  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina. Se aisló por trituración con metanol en lugar de por trituración con éter dietílico para dar el *compuesto del título* (28 mg).

50 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,38 (9H, s), 2,23 (3H, s), 7,05 (1H, t), 7,32 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,25 (1H, m), 8,35 (1H, s), 11,30 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 359 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{20}F_2N_4O$ .

55

## Ejemplo 43

60 *terc*-Butilamida del ácido 7-(3,5-difluorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

# ES 2 317 244 T3

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster terc-butílico del ácido 4-*terc*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico (68 mg) y usando 3,5-difluoroanilina (38  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico para dar el *compuesto del título* (28 mg).

5 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,39 (9H, s), 2,23 (3H, s), 6,70 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,78 (1H, s), 7,83 (1H, s), 9,25 (1H, s), 11,10 (1H, s).

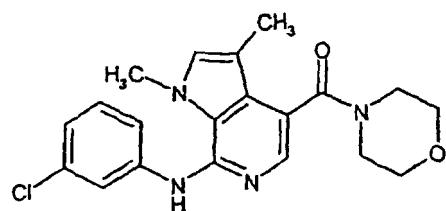
LC/MS [ $MH^+$ ] 359 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{20}F_2N_4O$ .

10

Ejemplo 44d y 44e

*1-[7-(3-Clorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona y su sal hidrocloruro*

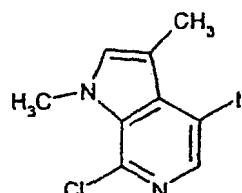
15



20

(a) *7-Cloro-4-yodo-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina*

25



30

35 A una solución de 7-cloro-4-yodo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (2 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral 603 mg). Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (3,41 ml) en tetrahidrofurano seco (40 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se lavó con agua (2 x 100 ml, pH 7), después se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó para dar un sólido de color naranja/amarillo. El sólido se agitó en hexano durante 2 h, después se retiró por filtración y se secó para dar el *compuesto del título* (1,19 g).

40

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,43 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,54 (1H, d), 8,11 (1H, s).

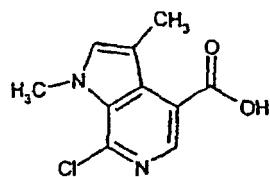
45

LC/MS [ $MH^+$ ] 307 coherente con la fórmula molecular  $C_9H_8^{35}ClN_2$

50

(b) *Ácido 7-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico*

55



60

A una solución de 7-cloro-4-yodo-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (1,19 g) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, se le añadieron tamices moleculares de 4 A. Se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a -40°C (temperatura interna). Después se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 4,1 ml) y la solución se agitó a -40°C durante 5 minutos. La solución se saturó con una corriente de gas dióxido de carbono (pasada a través de Drierite) y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se extrajo con una solución de hidróxido sódico 1 N (2 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados después se acidificaron a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), después se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (738 mg).

# ES 2 317 244 T3

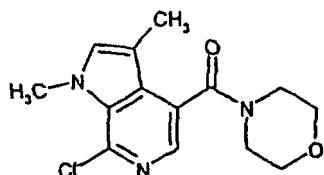
RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,30 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,57 (1H, d), 8,23 (1H, s), 13,2 (1H, s a).

LC/MS [ $MH^+$ ] 225 coherente con la fórmula molecular  $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$

5

(c) *1-(7-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona*

10



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) usando ácido 7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (730 mg), con la excepción de que el compuesto se purificó por trituración con éter dietílico para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (463 mg).

20

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,12 (3H, s), 3,10 (2H, d a), 3,45 (2H, d a), 3,67 (3H, s a), 3,75 (1H, db), 4,08 (3H, s), 7,50 (1H, d), 7,78 (1H, s).

25

LC/MS [ $MH^+$ ] 294 coherente con la fórmula molecular  $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O_2$

25

(d) *1-[7-(3-Clorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

30

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (100 mg) y usando 3-cloroanilina (72  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico para dar 1-[7-(3-clorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (69 mg).

35

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,16-3,67 (8H, c a), 4,02 (3H, s), 6,88 (1H, dd), 7,26 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,49 (1H, s).

LC/MS [ $MH^+$ ] 385 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

40

(e) *Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-clorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

45

Se disolvió 1-[7-(3-clorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (55 mg) en etanol caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración y después se secó a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (54 mg).

50

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,25-3,67 (8H, c a), 4,14 (3H, s), 7,19 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,42 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,61 (1H, s), 7,72 (1H, s), 9,80 (1H, s a).

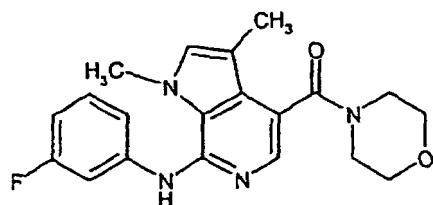
LC/MS [ $MH^+$ ] 385 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

55

Ejemplo 45a y 45b

*1-[7-(3-Fluorofenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona y su sal hidrocloruro*

60



65

# ES 2 317 244 T3

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (100 mg) y usando 3-fluoroanilina (130  $\mu$ l) en lugar de 3-bromoanilina y calentando durante 15 en lugar de 30 minutos para dar 1-[7-(3-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (89 mg).

5

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,10 (3H, s), 3,22 (2H, s a), 3,50 (2H, s a), 3,67 (4H, s a), 4,02 (3H, s), 6,65 (1H, dt), 7,13 (1H, dd), 7,24 (3H, m), 7,62 (1H, s), 8,52 (1H, s).

10 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

b) *Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

15 Se disolvió 1-[7-(3-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-i-metanona (73 mg) en etanol caliente (12 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración y después se secó al vacío a 40°C para producir el compuesto del título (65 mg).

20 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, t a), 4,14 (3H, s), 6,96 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,29 (1H, dt), 7,45 (1H, q), 7,62 (1H, s), 7,75 (1H, s), 9,90 (1H, s a).

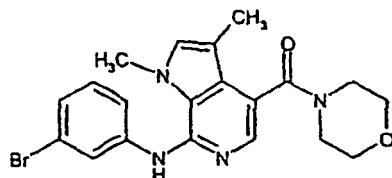
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

25

Ejemplo 46a y 46b

*1-[7-(3-Bromofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona y su sal hidrocloruro*

30



40 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (100 mg) y 3-bromoanilina (74  $\mu$ l) para dar 1-[7-(3-bromofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (93 mg).

45 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,10 (3H, s), 3,25 (2H, s a), 3,50 (2H, s a), 3,67 (4H, s a), 4,02 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,27 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,61 (2H, t), 8,47 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 429 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>79</sup>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

50 b) *Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-bromofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

55 Se disolvió 1-[7-(3-bromofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (78 mg) en etanol caliente (12 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración y después se secó a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (65 mg).

60 RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, t a), 4,15 (3H, s), 7,40 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,74 (1H, s), 9,90 (1H, s a).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>79</sup>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

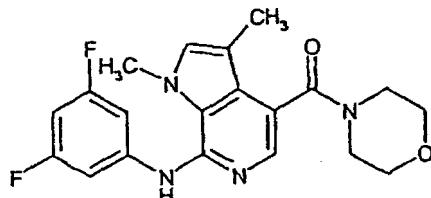
65

## Ejemplo 47a y 47b

1-[7-(3,5-Difluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona y su sal hidrocloruro

5

10



15

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (100 mg) y usando 3,5-difluoroanilina (88 mg) en lugar de 3-bromoanilina y calentando durante 15 en lugar de durante 30 minutos para dar 1-[7-(3,5-difluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (33 mg).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,10 (3H, s), 3,25 (2H, s a), 3,50 (2H, s a), 3,67 (4H, s a), 4,01 (3H, s), 6,62 (1H, m), 7,05 (2H, dd), 7,30 (1H, d), 7,67 (1H, s), 8,76 (1H, s).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 387 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$

b) Sal hidrocloruro de 1-[7-(3,5-difluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

30

Se disolvió 1-[7-(3,5-difluorofenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (24 mg) en etanol caliente (5 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración y después se secó a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (20 mg).

35

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, t a), 4,11 (3H, s), 6,87 (1H, t), 7,10 (2H, t), 7,75 (2H, d), 10,00 (1H, s a).

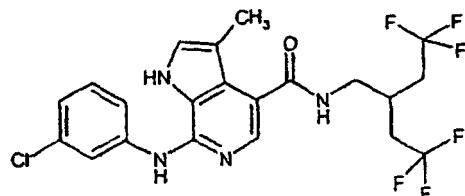
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 387 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$ .

40

## Ejemplo 48

[4,4,4-Trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)butil]amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

50



55

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29 (a) usando bis (2,2,2-trifluoroethyl)amina (110 mg) en lugar de hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-diÓxido, para producir el compuesto del título (5 mg).

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2,38 (3H, s), 3,32 (7H, s), 7,10 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,93 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,91 (1H, s).

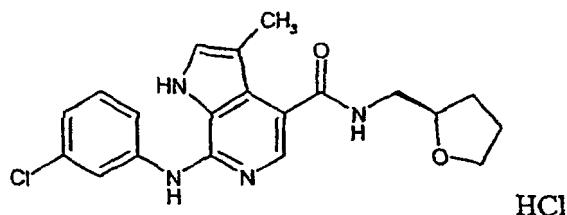
65

## Ejemplo 49

Sal hidrocloruro de [(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

5

10



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(f) usando (R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metilamina (53,0 mg) en lugar de morfolina, para producir el *compuesto del título* (18 mg).

20

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,62-1,93 (4H, m), 2,23 (3H, s), 3,32-4,01 (5H, m), 7,00-8,54 (9H, m).

25

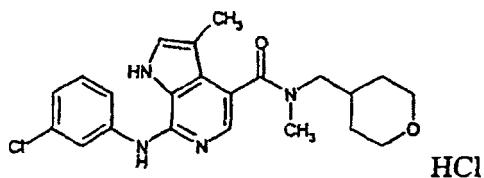
LC/MS [ $MH^+$ ] 385 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

## Ejemplo 50

30

Sal hidrocloruro de metil(tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

35



40

Se calentó una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (100 mg) en NMP (1 ml) y 3-cloro-N-metilanilina (0,5 ml) en condiciones de microondas a 180°C durante 10 h. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice cargando la mezcla de reacción directamente en la columna y eluyendo con hexano y después con metanol al 2-5%/diclorometano. Se purificó adicionalmente por cromatografía Biotage sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3%/diclorometano. La sal hidrocloruro se formó disolviendo en diclorometano seguido por tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). Se evaporó para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (31 mg).

45

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  1,25 (2H, m), 1,65 (2H, dd), 1,81 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,20 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,61 (3H, s), 3,87 (2H, dd), 7,00 (1H, d), 7,23 (2H, t), 7,38 (1H, t), 7,61 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,69 (1H, t), 11,35 (1H, s).

50

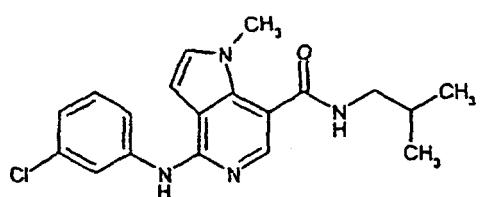
LC/MS [ $MH^+$ ] 413 coherente con la fórmula molecular  $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O_2$ .

## Ejemplo 51h y 51i

55

Isobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro

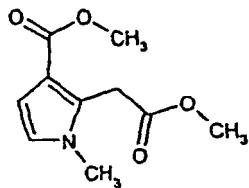
60



65

ES 2 317 244 T3

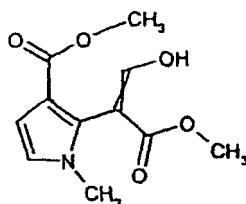
a) Éster metílico del ácido 2-metoxicarbonilmetil-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico



Se calentaron a reflujo ácido 2-carboximetil-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (17,67 g) preparado como se describe por Bottaccio, Giorgio; Campolmi, Stefano; Carletti, Vittorio; Marchi, Marcello; documento EP 105664, ácido paratoluenosulfónico (9,17 g) y metanol (250 ml) a reflujo en una atmósfera de argón durante 48 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con etanol para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (15,75 g)

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  3,55 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,11 (2H, s), 6,37 (1H, d), 6,77 (1H, d).

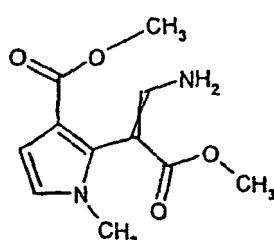
20 b) Éster metílico del ácido 2-(2-hidroxi-1-metoxicarbonilvinil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico



Se agitó éster metílico del ácido 2-metoxicarbonilmetil-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (5,7 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 7,13 g) seguido de formiato de metilo (2,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La reacción se enfrió en hielo y se inactivó por la adición de la cantidad mínima de metanol. La solución se enfrió de nuevo y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 5 N. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se filtraron. El disolvente se evaporó para producir un aceite que consistía en dos capas. La capa superior se desechó y la capa inferior solidificó tras un periodo de reposo para dar el *compuesto del título* bruto en forma de un sólido pardo (8,62 g).

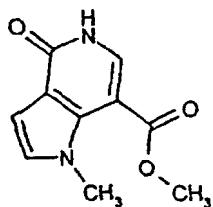
LC/MS [M+Na] 262 coherente con isómeros de fórmula molecular  $C_{11}H_{13}NO_5$ .

45 c) Éster metílico del ácido 2-(2-amino-1-metoxicarbonilvinil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico



Se calentaron a reflujo éster metílico del ácido 2-(2-hidroxi-1-metoxicarbonil-vinil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (12,46 g), acetato amónico (20,09 g) y metanol (200 ml) en una atmósfera de argón durante 5 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de salmuera y la capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo después se recogió en la cantidad mínima de acetato de etilo y se formó un precipitado que se retiró por filtración para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (3,3 g). El filtrado se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (6,36 g). Se tomaron ambos sin purificación adicional.

LC/MS [M+Na] 261 coherente con isómeros de fórmula molecular  $C_{11}H_{14}N_2O_4$ .

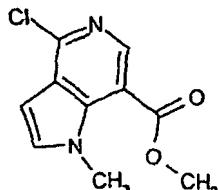
d) *Éster metílico del ácido 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-amino-1-metoxicarbonilvinil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (3,3 g), *terc*-butóxido sódico (0,267 g) y dimetilformamida (22 ml) se repartió en partes iguales entre 2 recipientes cerrados herméticamente de 20 ml y se irradió con microondas a 160°C durante 5 minutos. Las soluciones enfriadas se combinaron y se añadieron lentamente a agua enfriada con hielo y se agitaron durante 10 minutos. Se formó un precipitado que se retiró por filtración y se secó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (1,12 g). El filtrado de la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de salmuera. La capa orgánica seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) se evaporó para producir un aceite amarillo que se trituró con alcohol isopropílico caliente para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (0,66 g). Peso total de producto (1,78 g).

LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 207 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ .

25

e) *Éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

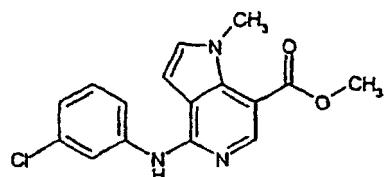


Se calentaron éster metílico del ácido 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1,25 g) y diclorofosfato de fenilo (12 ml) a 180°C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar, momento en el que se formó un precipitado. Éste se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido gris (1,2 g).

LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 225 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ .

45

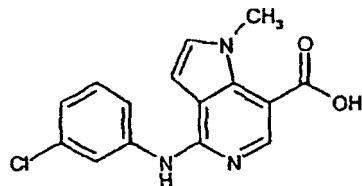
f) *Éster metílico del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*



55

Se irradiaron éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1,04 g), 3-cloroanilina (0,97 ml) y ácido metanosulfónico (0,60 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) a 180°C durante 30 minutos con microondas. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de una solución saturada de salmuera, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para producir un aceite pardo (1,6 g). El aceite pardo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna Biotage® 40M eluyendo con acetato de etilo al 20%/iso-hexano, para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (0,62 g).

LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 316 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ .

g) Ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

10 Se irradiaron éster metílico del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (0,6 g) e hidróxido sódico 2 N (2 ml) en metanol a 120°C durante 3 minutos con microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución diluida de ácido cítrico y con una solución saturada de salmuera, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (0,48 g).

15

LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 302 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ .

h) Isobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

20 Se agitaron ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (100 mg), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (127 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (89 mg), *iso*-butilamina (67  $\mu\text{l}$ ) y N-ethylmorfolina (85  $\mu\text{l}$ ) en dimetilformamida (2 ml) en una atmósfera de argón durante 72 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua y una vez con una solución saturada de salmuera, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para producir un sólido pardo (140 mg). Éste se purificó sobre MDAP para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (86 mg).

25 LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 357 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ .

30

i) Hidrocloruro de isobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

35 Se disolvió isobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (60 mg) en acetato de etilo y se añadieron unas pocas gotas de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico y el disolvente se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (60 mg).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$  1,00 (6H, d), 1,92-2,00 (1H, m), 3,23 (2H, d), 3,86 (3H, s), 6,92 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,76 (2H, d).

40

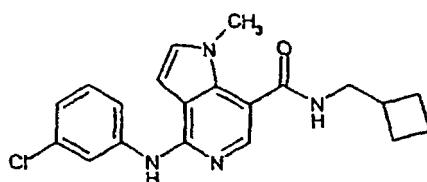
LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 357 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ .

## Ejemplo 52a y 52b

45

Ciclobutilmethylamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro

50



55

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando hidrocloruro de ciclobutilmethylamina para producir ciclobutilmethylamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (79 mg).

60

LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 369 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ .

65

b) Hidrocloruro de ciclobutilmethylamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (60 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (MeOD) 1,80-1,87 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,11-2,16 (2H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,35-7,52 (4H, m), 7,60-7,62 (2H, m).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

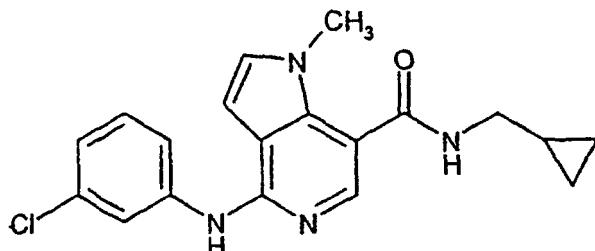
5

Ejemplo 53a y 53b

10 *Ciclopropilmetilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro*

15

20



25 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando aminometilciclopropano para producir ciclopropilmetilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (70 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

30

b) *Hidrocloruro de ciclopropilmetilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (44 mg).

35

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 0,25-0,28 (2H, m), 0,45-0,48 (2H, m), 1,04-1,08 (1H, m), 3,16 (2H, d), 3,84 (3H, s), 7,19-7,26 (2H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,60 (1H, t), 7,72-7,73 (1H, m), 7,87-7,91 (1H, m), 8,88 (1H, s a).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

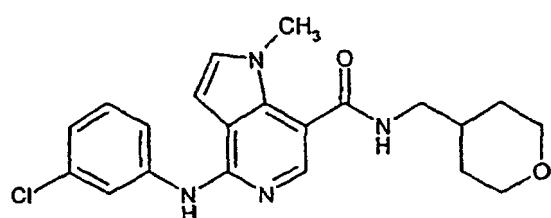
40

Ejemplo 54a y 54b

45

(Tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro

50



55

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando hidrocloruro de 4-aminometiltetrahidropirano y se purificó por trituración con diclorometano para producir (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (56 mg).

60

LC/MS [MH<sup>-</sup>] 397 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

65

b) *Hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (61 mg).

# ES 2 317 244 T3

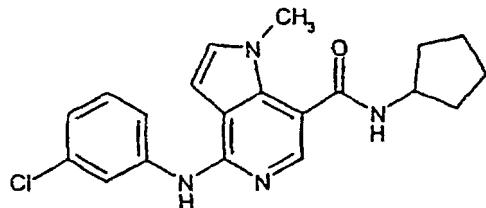
<sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 1,29-1,42 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 3,3-3,34 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, t), 3,93-3,98 (5H, m), 7,09 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,47-7,49 (2H, m), 7,54-7,59 (3H, m). LC/MS [MH<sup>+</sup>] 397 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

5

Ejemplo 55a y 55b

*Ciclopentilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro*

10



20 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando ciclopentilamina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20%-70%/n-hexano durante 20 minutos para producir ciclopentilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico en forma de un sólido naranja pálido (90 mg).

25 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

b) *Hidrocloruro de ciclopentilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico*

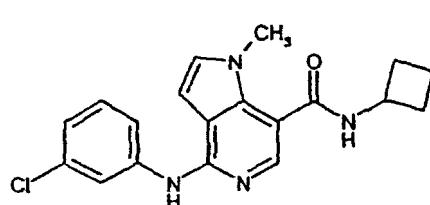
30

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (95 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 1,59-1,67 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,32-4,35 (1H, m), 7,01-7,02 (1H, d), 7,32-7,34 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,42-7,50 (2H, m), 7,60-7,62 (2H, m). LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

Ejemplo 56a y 56b

40 *Ciclobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico*



50

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando ciclobutilamina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20%-70%/n-hexano durante 20 minutos para producir ciclobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (73 mg).

55 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

b) *Hidrocloruro de ciclobutilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico*

60 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (89 mg).

65

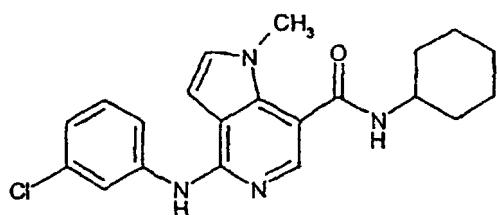
<sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 1,78-1,86 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,48-4,52 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,40-7,42 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,49-7,59 (3H, m).

# ES 2 317 244 T3

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

Ejemplo 57a y 57b

5 *Ciclohexilamina del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro*



20 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando ciclohexilamina para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (73 mg)

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 383 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

25 b) *Hidrocloruro de ciclohexilamina del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

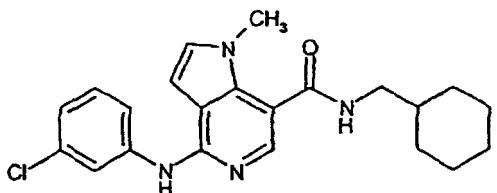
30 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) con la excepción de que se usó metanol para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (90 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 1,19-1,45 (5H, m), 1,68-1,71 (1H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,07 (1H, d), 7,40-7,42 (1H, m), 7,47-7,57 (5H, m).

35 LC/MS [MH<sup>-</sup>] 381 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

Ejemplo 58a y 58b

40 *Ciclohexilmethylamina del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro*



45 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando ciclohexilmethylamina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0%-50%/n-hexano durante 20 minutos para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (84 mg).

LC/MS [MH<sup>-</sup>] 395 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

60 b) *Hidrocloruro de ciclohexilmethylamina del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

65 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (93 mg). <sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 1,02-1,08 (2H, m), 1,22-1,32 (3H, m), 1,63-1,85 (6H, m), 3,25 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,33-7,35 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,43-7,50 (2H, m), 7,63 (2H, s).

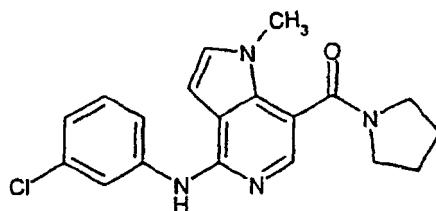
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 397 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

## Ejemplo 59a y 59b

1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona y su sal hidrocloruro

5

10



15 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h), usando pirrolidina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-80%/n-hexano durante 20 minutos para producir 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona en forma de un sólido blanquecino (89 mg).

20 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 355 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

b) *Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona*

25 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51i con la excepción de que el disolvente usado fue metanol para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (78 mg).

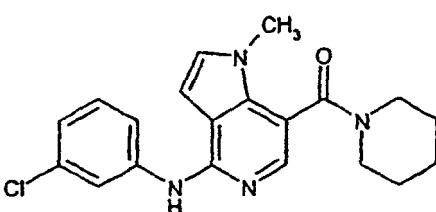
30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,96-2,06 (4H, m), 3,42 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,85 (3H, s), 7,08 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,48-7,50 (2H, m), 7,56-7,59 (3H, m).

35 LC/MS [MH<sup>-</sup>] 353 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

## Ejemplo 60a y 60b

40 1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-ilmetanona y su sal hidrocloruro

45



50 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h) usando piperidina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50%-100%/n-hexano durante 20 minutos para producir 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-ilmetanona en forma de un sólido blanquecino (89 mg).

55 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

b) *Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-ilmetanona*

60 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (92 mg).

65 <sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 1,56-1,59 (2H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,87-3,91 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,48-7,50 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m).

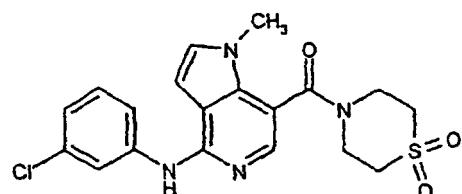
LC/MS [MH<sup>-</sup>] 367 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O.

## Ejemplo 61a y 61b

1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1*H*<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)metanona

5

10



15 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h) y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-80%/n-hexano durante 20 minutos para producir 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1*H*<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)metanona en forma de un sólido blanquecino (78 mg).

20 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 417 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.

25

b) Hidrocloruro de 1-[4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1*H*<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)metanona

25 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (65 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (MeOD) δ 3,05-3,08 (1H, m), 3,30-3,32 (2H+MeOH, m), 3,41-3,44 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90-3,95 (2H, m), 4,01-4,03 (1H, m), 4,67-4,70 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,73 (1H, s).

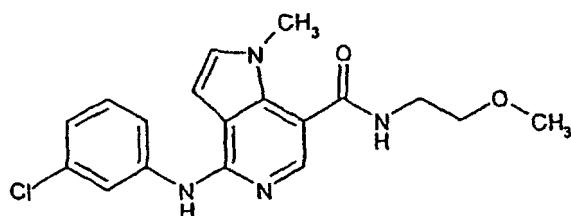
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 417 coherente con la fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.

## 35 Ejemplo 62a y 62b

2-(Metoxietil)amida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro

40

45



50 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h) usando 2-metoxietilamina e intentando la purificación por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-80%/n-hexano durante 20 minutos seguido de 80%-100% durante 5 minutos más y, sin embargo, no se consiguió purificar el compuesto. Sin embargo, la purificación sobre MDAP produjo el *compuesto del título* en forma de una goma incolora (138 mg).

55

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 359 coherente con la fórmula molecular C<sub>18</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

60 b) Hidrocloruro de (2-metoxietil)amida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (66 mg).

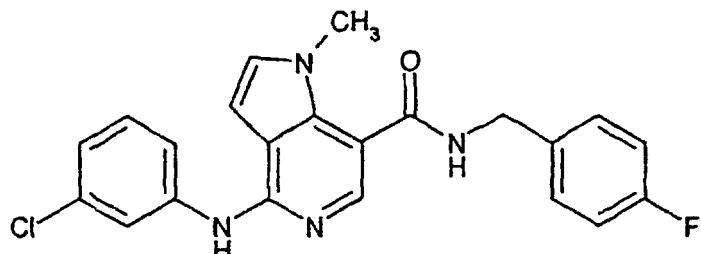
65 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 3,29 (3H, s), 3,35-3,60 (4H+MeOH, m), 3,85 (3H, s), 7,27 (1H, d, J=4Hz), 7,41-7,65 (6H, m), 8,96 (1H, s ancho), 11,11 (1H, s ancho).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 359 coherente con la fórmula molecular C<sub>18</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

## Ejemplo 63a y 63b

*4-Fluorobencilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro*

5



15

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h) y se purificó sobre MDAP para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (33 mg).

20 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 409 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClFN<sub>4</sub>O.

b) *Hidrocloruro de 4-fluorobencilamida del ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

25

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51 (i) con la excepción de que el disolvente usado fue 1:1 de diclorometano/metanol para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (28 mg).

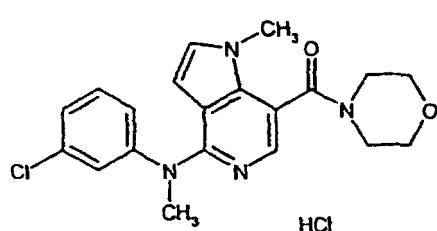
30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 3,77 (3H, s), 4,48 (2H, d, J=6Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,50 (4H, m), 7,53-7,72 (4H, m), 9,49 (1H, s ancho), 11,21 (1H, s ancho).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 409 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClFN<sub>4</sub>O.

## 35 Ejemplo 64

*Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)methylamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]morfolin-4-ilmetanona*

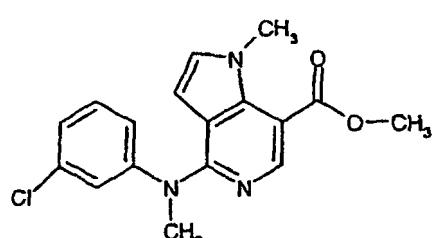
40



45

a) *Éster metílico del ácido 4-[(3-clorofenil)methylamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

50



55

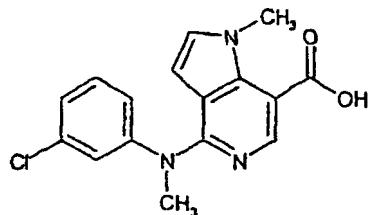
60 A una solución de éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (0,5 g) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron 3-cloro-N-metilanilina (0,629 g) y ácido metanosulfónico (0,289 ml). La mezcla se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. Se retiró el 1,4-dioxano al vacío y el residuo se purificó por MDAP para dar el *compuesto del título* (350 mg).

65

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 330 coherente con la fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

ES 2 317 244 T3

b) Ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

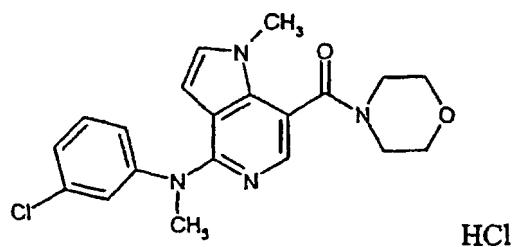


A una solución de éster metílico del ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (350 mg) en metanol (20 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El metanol se retiró al vacío y el residuo se recogió en agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico. Se añadió cloruro sódico sólido para saturar la fase acuosa y la solución se extrajo con tetrahidrofuran (2x50 ml). Las capas de tetrahidrofuran se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el *compuesto del título* (332 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 316 coherente con la fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

20 RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 3,64 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,11 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,37-7,40 (1H, m), 7,43-7,60 (3H, m), 8,27 (1H, s), 13,00-13,80 (1H, pico ancho de protón ácido)

25 c) Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)morfolin-4-ilmetanona



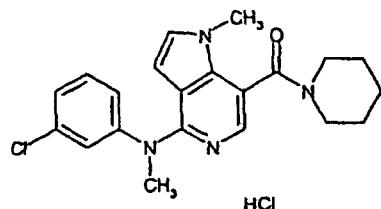
A una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg), en dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (35 mg), 1-hidroxibenzotriazol (26 mg), N-etilmorfolina (250 μl), y morfolina (30 μl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se purificó por MDAP para dar el *compuesto del título*. Éste se trató con HCl 4 M y después se liofilizó para dar el hidrocloruro (23 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 385 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub><sup>35</sup>ClO<sub>2</sub>

45 RMN (MeOD) δ 3,49-3,88 (14H, m), 5,37 (1H, d), 6,93(1H, d), 7,10-7,31 (3H, m), 7,34(1H, t), 7,81 (1H, s).

Ejemplo 65

50 Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)piperidin-1-ilmetanona



60 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y piperidina (32 μl) para dar el *compuesto del título* (31 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 383 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O

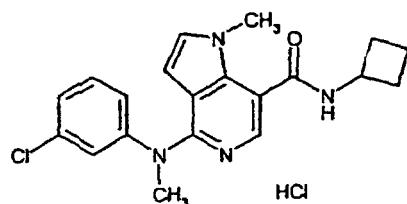
65 RMN (MeOD) δ 1,56-1,58 (2H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 3,41-3,48 (2H, m) 3,56 (3H, s), 3,70 (4H, m), 3,76-3,91 (1H, m), 5,39-5,40 (1H, d), 6,97-6,98(1H, d), 7,13-7,23 (3H, m), 7,33-7,35 (1H, t), 7,77(1H, s).

## Ejemplo 66

*Hidrocloruro de ciclobutilamida del ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

5

10



15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y ciclobutilamina (27  $\mu$ l) para dar el *compuesto del título* (38 mg).

20 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 369 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O

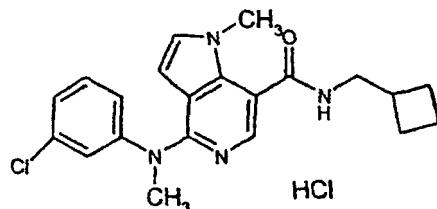
25 RMN (MeOD)  $\delta$  1,80-1,83 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,382,41 (2H, m), 3,56(3H, s), 3,75 (3H, s), 4,50-4,54 (1H, m) 5,41-5,42 (1H, d), 6,96-6,97 (1H, d), 7,12-7,23 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, t), 7,92(1H, s).

## 25 Ejemplo 67

*Hidrocloruro de ciclobutilmetilamida del ácido 4-[(3-clorofenil)metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

30

35



40 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y ciclobutilmethylamina (27  $\mu$ l) para dar el *compuesto del título* (38 mg).

45 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 383 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O

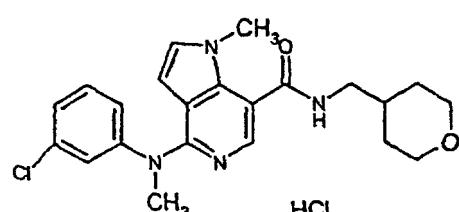
50 RMN (MeOD)  $\delta$  1,81-1,95(4H, m), 2,11-2,15 (2H, m), 3,64-2,68 (1H, m), 3,43-3,45(2H, d), 3,54 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,41-5,42 (1H, d), 6,94-6,95 (1H, d), 7,08-7,19 (3H, m), 7,31-7,33 (1H, t), 7,94 (1H, s).

## 50 Ejemplo 68

*Hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico*

55

60



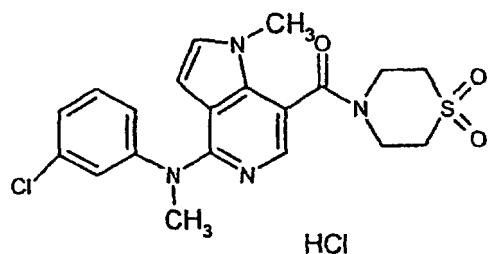
65 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y tetrahidropiran-4-ilmetilamina (37 mg) para dar el *compuesto del título* (39 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 413 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 RMN (MeOD) δ 1,33-1,43 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 1,92-1,94 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m + MeOH), 3,40-3,46 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96-3,99 (2H, m), 5,41-5,42 (1H, d), 6,96-6,97 (1H, d), 7,12-7,16 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,95 (1H, s).

Ejemplo 69

10 *Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il-(dioxo-1*l*<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)metanona*



25 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y tiomorfolina 1,1-dióxido (43 mg) para dar el *compuesto del título* (24 mg).

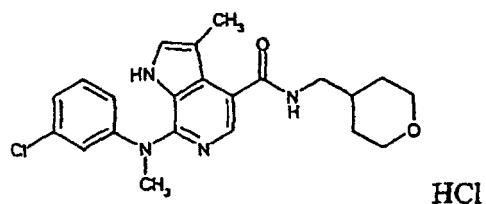
30 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 433 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

RMN ( $\delta^6$ -DMSO) 3,65-3,67 (6H, m), 3,75-4,25 (4H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 5,12 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,46-7,64 (4H, m), 8,07 (1H, s).

35 Ejemplo 70

Sal hidrocloruro de (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 7-[(3-clorofenil)(metil)amino]-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

40



50

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (100 mg) y 3-cloro-N-metilanilina (0,5 ml) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con hexano seguido de metanol al 2%/diclorometano y seguido de metanol al 5%/diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 3%/diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (31 mg).

60 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 413 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

65

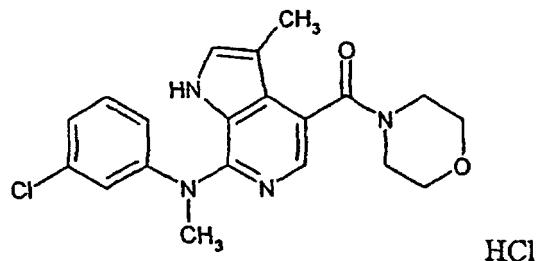
# ES 2 317 244 T3

## Ejemplo 71

*Sal hidrocloruro de 1-[{7-(3-clorofenil)(metil)amino}-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

5

10



15

A una solución de 3-cloro-N-metilanilina (187 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 53 mg). Cuando cesó la efervescencia, se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico en 1,4-dioxano (1 ml) y la solución se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 1 hora. El 1,4-dioxano se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Despues, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (25 ml) y agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con hexano seguido de acetato de etilo al 50%/hexano seguido de acetato de etilo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido naranja (9 mg).

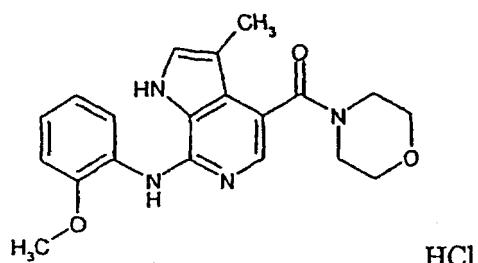
30

LC/MS [M-H] 383 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$ .

## Ejemplo 72

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(2-metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

40



45

50

55

60

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (120 mg), o-anisidina (71  $\mu$ l), y ácido metanosulfónico (41  $\mu$ l) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite pardo (2 g). El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con hexano seguido de acetato de etilo al 25%/hexano seguido de acetato de etilo al 50%/hexano. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el *compuesto del título* (56 mg).

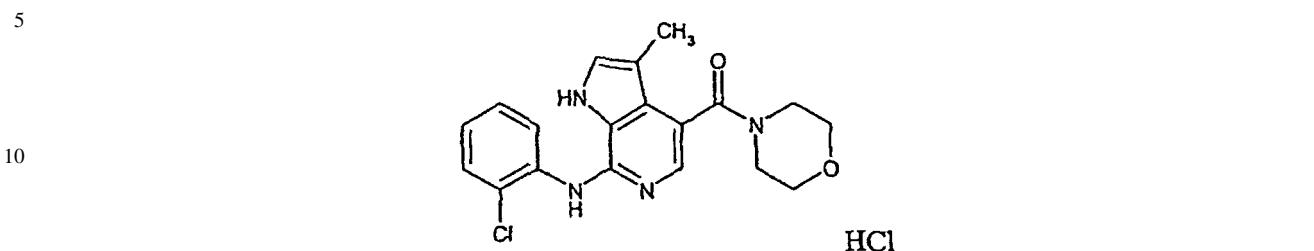
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 367 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{22}N_4O_3$ .

65

ES 2 317 244 T3

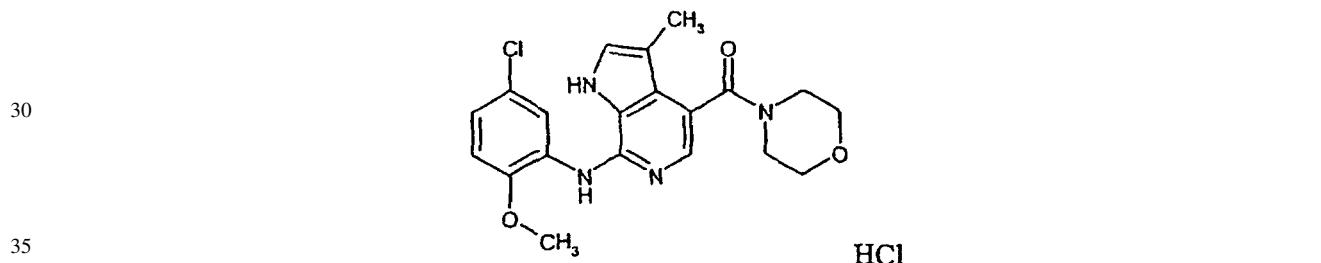
Ejemplo 73

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(2-clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*



Ejemplo 74

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(5-cloro-2-metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*



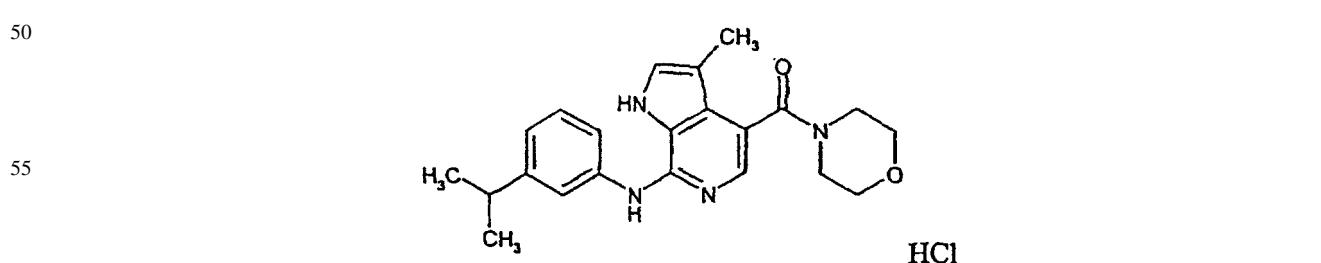
40

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 5-cloro-2-metoxianilina con la excepción de que se purificó por trituración con éter dietílico y de que la sal hidrocloruro se formó por disolución en metanol y el tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración y después se secó a 40°C al vacío.

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 401 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

45 Ejemplo 75

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-isopropilfenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*



LC/MS [MH<sup>+</sup>] 379 coherente con la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

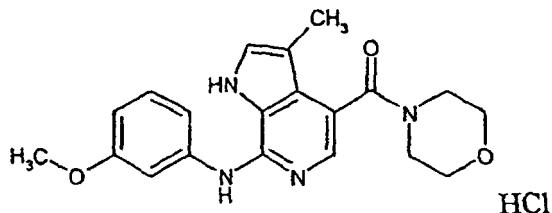
65

# ES 2 317 244 T3

## Ejemplo 76

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-metoxifenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

5



10

15

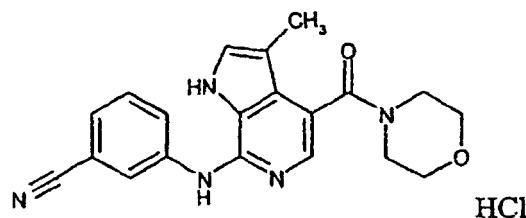
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando m-anisidina y calentando durante 1 hora. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexano.

20 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 367 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

## Ejemplo 77

25 *Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-cianofenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

30



35

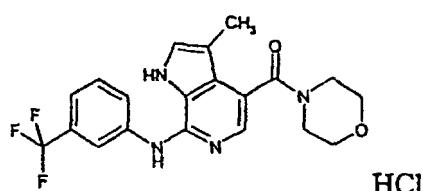
40 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 3-cianoanilina y calentando durante 1 hora. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexano.

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 362 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

## Ejemplo 78

*Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-trifluorometifenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona*

50



55

60 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 3-trifluorometilanilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 70%/hexano.

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 405 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

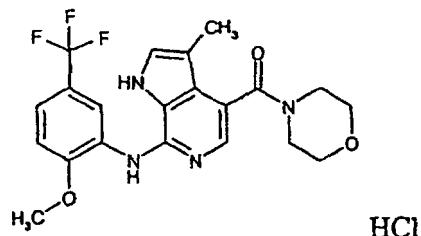
65

## Ejemplo 79

Sal hidrocloruro de 1-[7-(2-metoxi-5-trifluorometilfenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

5

10



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 2-metoxi-5-trifluorometilanilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 75%/hexano. La formación de la sal se realizó de una forma similar a la del Ejemplo 74.

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 435 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

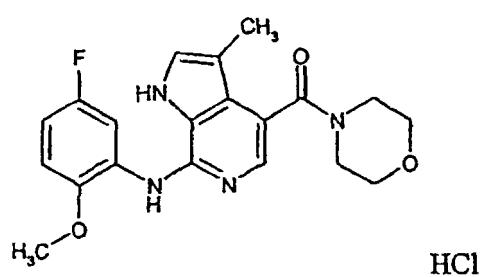
25

## Ejemplo 80

Sal hidrocloruro de 1-[7-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

30

35



40

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 5-fluoro-2-metoxianilina. La purificación y formación de la sal se realizó de una forma similar a la del Ejemplo 74.

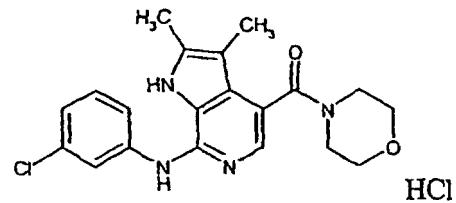
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 385 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

50 Ejemplo 81

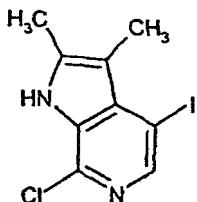
Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-clorofenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

55

60

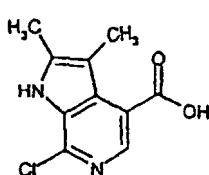


65

(a) 7-Cloro-4-yodo-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

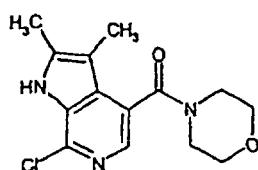
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(c) usando bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano) (142 ml) y se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano.

15 LC/MS [MH<sup>+</sup>] 307 coherente con la fórmula molecular C<sub>9</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClIN<sub>2</sub>

20 (b) Ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

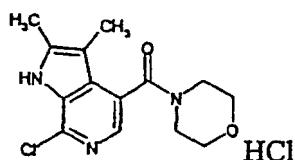
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (b) usando tres equivalentes de cloruro de isopropilmagnesio y realizando la reacción a 0°C.

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 225 coherente con la fórmula molecular C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

35 (c) 7-Cloro-2,3-dimetil-4-(1-morfolin-4-ilmetanoil)-pirrolo[2,3-*c*]piridina

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (c).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 294 coherente con la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

50 (d) Sal hidrocloruro de 1-[7-(3-clorofenilamino)-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

60 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) usando 3-chloroanilina. Se usó metanol en lugar de acetato de etilo para la formación de la sal.

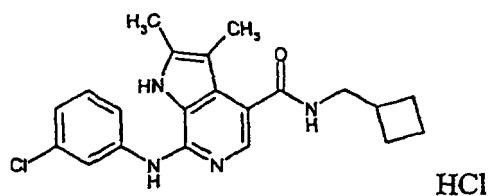
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 385 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

## Ejemplo 82

Sal hidrocloruro de ciclobutilmetilamida del ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

5

10

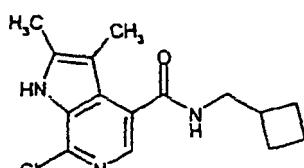


15

(a) Ciclobutilmetilamida del ácido 7-(3-clorofenilamino)-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

20

25



30

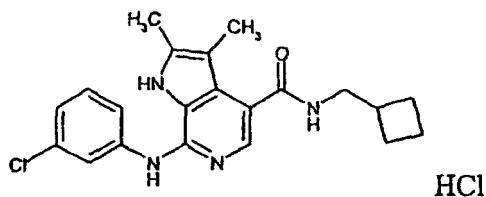
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 292 coherente con la fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O

35

(b) Sal hidrocloruro de ciclobutilmetilamida del ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

40

45



50

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (c) a partir de ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y 1-ciclobutilmetanamina.

55

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 383 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 51 (h) usando ácido 4-(3-clorofenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico y la amina apropiada, con la excepción de que la mezcla de acetato de etilo se lavó primero con bicarbonato sódico al 5% y después tres veces con agua y una vez con una solución saturada de salmuera y después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La formación de la sal se realizó de una forma similar a la del Ejemplo 51i con la excepción de que la sal se formó por disolución en metanol antes del tratamiento con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico.

El Ejemplo 84 fue demasiado insoluble para MDAP y se purificó por trituración con éter dietílico y se suspendió en metanol para formar la sal hidrocloruro.

El Ejemplo 89 precipitó durante el tratamiento y se retiró por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo.

65

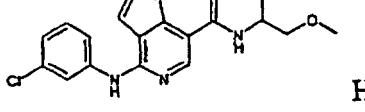
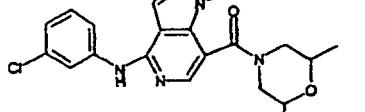
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
83		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-N,N-dietil-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 357 C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O
84		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 359 C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
85		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-N,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 357 C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O
86		Hidrocloruro de (3R)-1-{(4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-pirrolo[3,2-c]pyridin-7-il}carbonil)-3-pirrolidinol	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 371 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
87		Hidrocloruro de (3S)-1-{(4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-pirrolo[3,2-c]pyridin-7-il}carbonil)-3-pirrolidinol	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 371 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
88		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-1-metil-N-[(2R)-tetrahidro-2-furanilmetil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
89		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-1-metil-N-1-piperidinil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 384 C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>5</sub> O

55

60

65

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
5 90		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-N-[(1-hidroxiciclohexil)methyl]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 413 C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
10 91		Hidrocloruro de N-(3-chlorofenil)-1-metil-7-{[4-(metiloxi)-1-piperidinil]carbonil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
15 92		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-1-metil-N-[3-(metiloxi)propil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
20 93		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-N-etil-1-metil-N-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 371 C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O
25 94		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 407 C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
30 95		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-1-metil-N-[3-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 407 C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
35 96		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-1-metil-N-4-morfolinil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 386 C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
40 97		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-N-[3-(dimetilamino)carbonil]fenil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 448 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
45 98		Hidrocloruro de 4-[(3-chlorofenil)amino]-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 375 C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

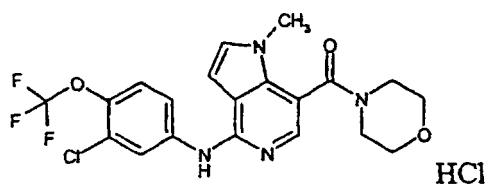
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
99		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
100		Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-7-[(2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

20 Ejemplo 101

Hidrocloruro de *N*-(3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

25

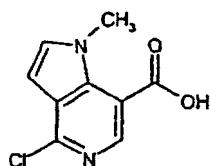
30



35

(a) Ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

40



45

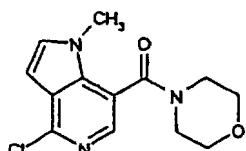
A una solución de éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (0,5 g), en metanol (20 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 50 4 horas. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se añadió cloruro sódico sólido para saturar la fase acuosa y la solución se extrajo con tetrahidrofurano (2x 50 ml). Las capas de tetrahidrofurano se combinaron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* (460 mg).

55 RMN (MeOD) δ 3,95 (3H, s), 6,69 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,37 (1H, s), 13,60 (1H, s a).

(b) 4-Cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

60

65



## ES 2 317 244 T3

A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (660 mg) en dimetilformamida (10 ml) se le añadieron 1-[3-(diacetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (1,21 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,86 g), N-*tert*-butilmorfolina (0,8 ml) y morfolina (0,55 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, 5 se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico y se secaron ( $MgSO_4$ ) y después se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (783 mg). Éste se utilizó sin purificación adicional.

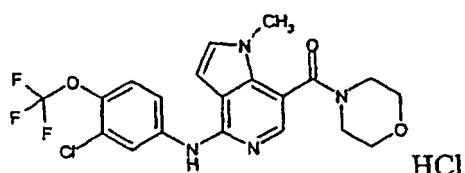
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 280 coherente con la fórmula molecular  $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O_2$ .

10

(c) *Hidrocloruro de N-[3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina*

15

20



25

30

35

40

Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (152 mg) y ácido metano sulfónico (47  $\mu$ l) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó. El residuo se purificó por MDAP para producir la base libre en forma de un sólido blanquecino (97 mg). Éste se disolvió en metanol y una solución de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico (0,3 ml) y después de la evaporación, se produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (100 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 455 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{18}^{35}ClF_3N_4O_3$ .

Los Ejemplos mostrados en la siguiente Tabla se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 101 (c) a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina y la apropiada anilina disponible en el mercado. Los tiempos de reacción de microondas fueron 30 ó 60 min. Podría usarse diclorometano o acetato de etilo en el tratamiento de la fase acuosa, que podrían lavarse con bicarbonato sódico saturado antes de lavar con salmuera y/o agua y antes de secar con un agente secante. Los ejemplos podrían purificarse por MDAP sin el tratamiento acuoso y antes del tratamiento con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico, los compuestos podrían disolverse en metanol, etanol, acetato de etilo, metanol/diclorometano o diclorometano. El Ejemplo 162 se purificó por cromatografía en columna de fase inversa sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5%-55%/agua.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

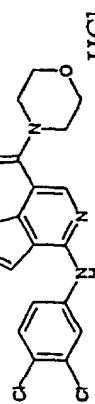
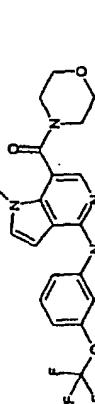
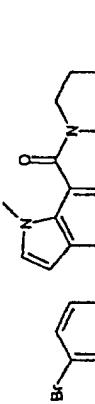
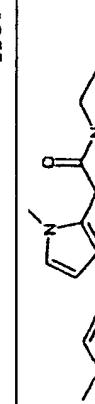
55

60

65

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
102		Hidrocloruro de N-(2,4-diclorofenil)-1H-pyrrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 405 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
103		Hidrocloruro de N-(3-bromofenil)-1H-pyrrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 415 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
104		Hidrocloruro de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pyrrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
105		Hidrocloruro de N-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pyrrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
106		Hidrocloruro de N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pyrrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 439 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
107		Hidrocloruro de N-(4-chloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pyrrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

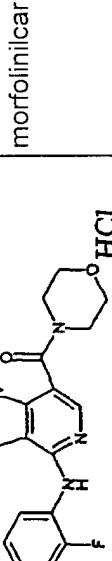
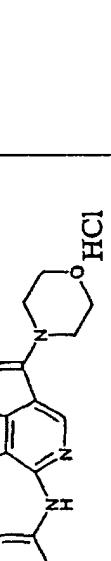
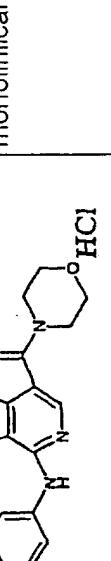
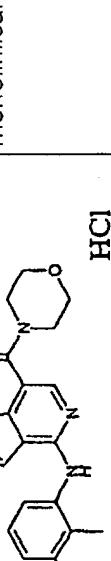
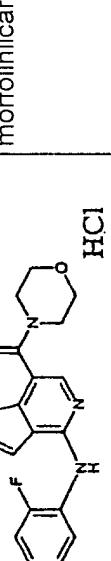
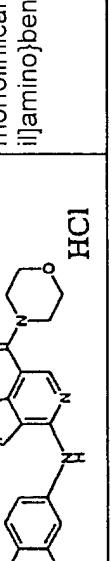
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
108		Hydrocloruro de N-(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 405 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
109		Hydrocloruro de 1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-N-[3,2-c]piridin-4-[(trifluorometil)oxi]fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 421 C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
110		Hydrocloruro de N-(4-bromofenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 415 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
111		Hydrocloruro de N-(3,4-dimetilifenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 365 C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
112		Hydrocloruro de 3-{[1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ili]amino}benzonitrilo	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 362 C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
113		Hydrocloruro de 1-metil-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 419 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
114		Hydrocloruro de 1-metil-N-[3-(methylsulfonyl)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 367 C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
115		Hydrocloruro de N-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 371 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
116		Hydrocloruro de N-[2-cloro-5-(methylsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 401 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
117		Hydrocloruro de N-(4-chlorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 371 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
118		Hydrocloruro de N-(4-chloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
119		Hydrocloruro de N-(4-chloro-3-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
120		Hidrocloruro de N-[4-chloro-2-(methylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 401 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
121		Hidrocloruro de N-[4-chloro-2-[(trifluoromethyl)oxyl]phenyl]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 455 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
122		Hidrocloruro de N-(4-bromo-2-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 451 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>81</sup> Br <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
123		Hidrocloruro de N-(2-chloro-5-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
124		Hidrocloruro de N-(3,5-dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 405 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
125		Hidrocloruro de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
126		Hidrocloruro de N-(2,5-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
127		Hidrocloruro de N-(3-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 355 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>1</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
128		Hidrocloruro de N-(3-cloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
129		Hidrocloruro de N-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
130		Hidrocloruro de 2-cloro-4-{[1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-yl]amino}benzonitrilo	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 396 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
131		Hidrocloruro de N-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
132		Hidrocloruro de N-[5-cloro-2-(metiloxy)fenil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 401 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
133		Hidrocloruro de N-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
134		Hidrocloruro de N-[3-cloro-4-(metiloxy)fenil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 401 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
135		Hidrocloruro de N-(4-bromo-3-clorofenil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 451 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>81</sup> Br <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
136		Hidrocloruro de N-[3-cloro-2-(metiloxy)fenil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 401 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
137		Hydrocloruro de N-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
138		Hydrocloruro de N-(2-cloro-4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
139		Hydrocloruro de N-(2-cloro-5-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS RT= 1,66min [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
140		Hydrocloruro de N-(2-chloro-4-[(trifluoromethyl)oxi]fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 455 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> CIF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
141		Hydrocloruro de N-(2-chloro-3-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
142		Hidrocloruro de N-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 403 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
143		Hidrocloruro de N-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 439 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
144		Hidrocloruro de N-(2,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
145		Hidrocloruro de N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
146		Hidrocloruro de N-(5-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 429 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
147		Hidrocloruro de N-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 429 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

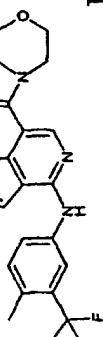
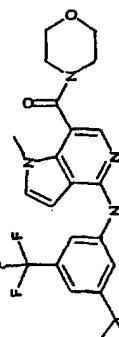
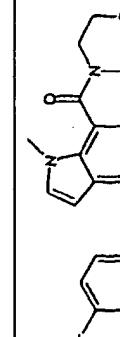
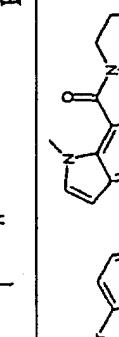
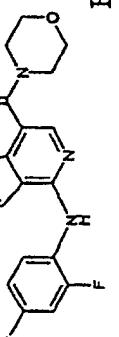
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
148		Hidrocloruro de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
149		Hidrocloruro de N-[3-bromo-5-(trifluoromethyl)fenil]-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 483 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
150		Hidrocloruro de N-[3-bromo-4-[(trifluoromethyl)oxi]fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 499 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
151		Hidrocloruro de N-(3-bromo-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 429 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
152		Hidrocloruro de N-[5-bromo-2-(methylxyl)fenil]-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 445 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
153		Hidrocloruro de N-[3-bromo-4-(methylxyl)fenil]-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 445 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo Nº	Estuctura	Nombre del compuesto	Datos
154		Hidrocloruro de N-[2-(4-morpholinilcarbonyl)phenyl]-7-(trifluoromethyl)furan-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 405 C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
155		Hidrocloruro de N-[2-(4-morpholinilcarbonyl)-5-(trifluoromethyl)furan-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 423 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
156		Hidrocloruro de N-[2-(4-morpholinilcarbonyl)-3-(trifluoromethyl)furan-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 423 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
157		Hidrocloruro de N-[2-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 423 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
158		Hidrocloruro de N-[2-(4-morpholinilcarbonyl)-5-(trifluoromethyl)furan-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 423 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
159		Hidrocloruro de N-[2-(4-morpholinilcarbonyl)-3-(trifluoromethyl)furan-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 485 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>81</sup> BrF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

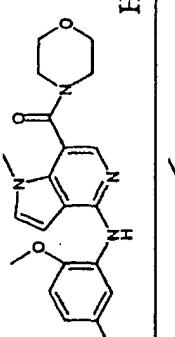
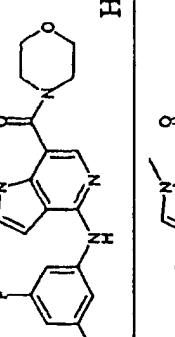
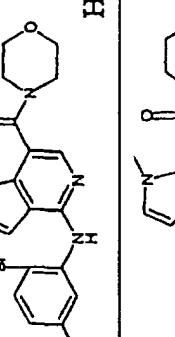
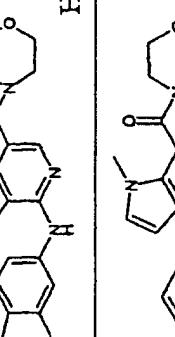
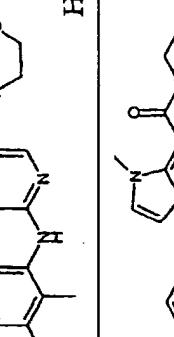
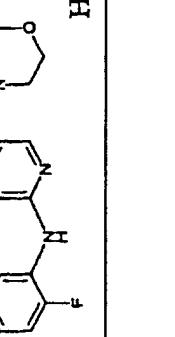
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
160		Hidrocloruro de 1-metil-N-[3-(methylsilyloxy)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 435 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
161		Hidrocloruro de N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 439 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
162		Hidrocloruro de 2-bromo-4-[(1-metil-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-illamino)benzonitrilo HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 440 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
163		Hidrocloruro de N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
164		Hidrocloruro de 1-metil-N-[2-(methylsilyloxy)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 435 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
165		Hidrocloruro de 1-metil-N-[2-(methylsilyloxy)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 419 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
166		Hidrocloruro de 1-metil-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 419 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
167		Hidrocloruro de N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 473 C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
168		Hidrocloruro de N-(4-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 429 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
169		Hidrocloruro de N-[4-bromo-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 499 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
170		Hidrocloruro de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina HCl	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

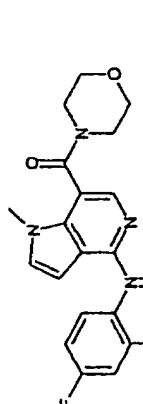
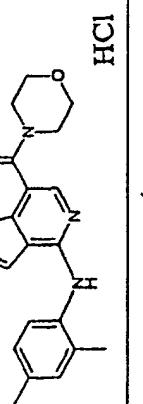
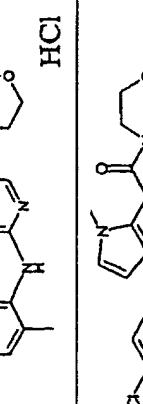
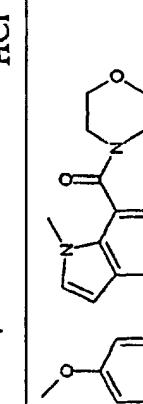
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
171		Hidrocloruro de N-(2-bromo-4-metilifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 429 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>79</sup> Br N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
172		Hidrocloruro de N-(2-bromo-4-[trifluorometyl]oxifeniil)-1-methyl-7-(4-morpholinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 499 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrF N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
173		Hidrocloruro de N-(2-bromo-4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>79</sup> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
174		Hidrocloruro de N-(3-fluoro-4-metilifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 369 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
175		Hidrocloruro de N-(5-fluoro-2-metilifenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 369 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
176		Hidrocloruro de N-[3-fluoro-4-(metiloxy)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

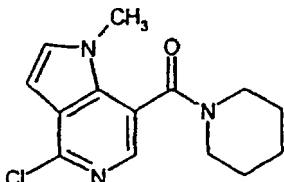
Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
177		Hidrocloruro de N-[5-(fluoro-2-(metilloxi)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 385 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
178		Hidrocloruro de N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
179		Hidrocloruro de N-(2-bromo-5-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 435 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>81</sup> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
180		Hidrocloruro de N-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 435 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>81</sup> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
181		Hidrocloruro de N-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 369 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
182		Hidrocloruro de N-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 369 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

ES 2 317 244 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
183		Hydrocloruro de N-(4-fluoro-2-metilifenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 369 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
184		Hydrocloruro de N-(2,4-dimetilifenil)-1-metil-7-(4-morpholinilcarbonyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 365 C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
185		Hydrocloruro de 1-metil-N-[2-metil-4-(metiloxy)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 381 C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
186		Hydrocloruro de N-(4-cloro-2,6-dimetilifenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
187		Hydrocloruro de 1-metil-N-[2-metil-5-(metiloxy)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 381 C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

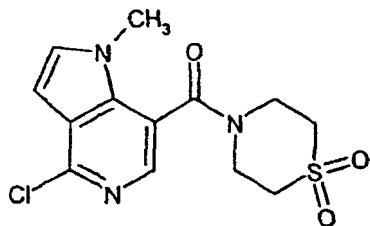
## Descripción 1

*4-Cloro-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina*

Una solución de cloruro de oxalilo (3,43 ml) en DCM (40 ml) se enfrió a 0°C y se añadió en porciones ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (3,75 g) seguido de la adición de DMF (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos, se añadió DCM (5 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y dimetilformamida (10 ml). Se añadieron N-etilmorfolina (9,09 ml) seguido de piperidina (3,53 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), bicarbonato sódico (3x 100 ml) y salmuera (30 ml), después se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó a 60°C al vacío, para producir el compuesto del título (3,95 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 278 coherente con la fórmula molecular  $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O$ .

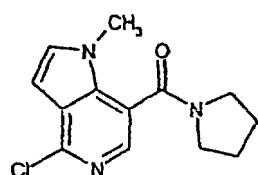
## Descripción 2

*4-Cloro-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina*

A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (726 mg) en dimetilformamida (12 ml) se le añadieron 1-[3-(diacetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,73 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,52 g), N-etilmorfolina (0,48 ml) e hidrocloruro de tiomorfolina 1,1-dióxido (0,66 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron ( $MgSO_4$ ) y después se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico/n-hexano y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,907 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 328 coherente con la fórmula molecular  $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O_3S$ .

## Descripción 3

*4-Cloro-1-metil-7-(1-pyrrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina*

A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (0,84 mg) en dimetilformamida (20 ml) se le añadieron 1-[3-(diacetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,92 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,65 g), N-etilmorfolina (0,61 ml) y pirrolidina (0,4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron ( $MgSO_4$ ) y después se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de sílice Biotage 25M eluyendo con 97:3:0,3 de diclorometano/etanol/amoniaco para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,72 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 264 coherente con la fórmula molecular  $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$ .

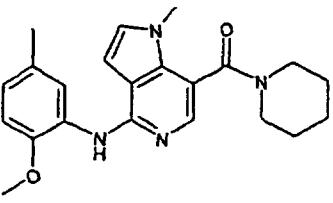
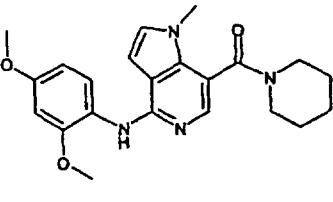
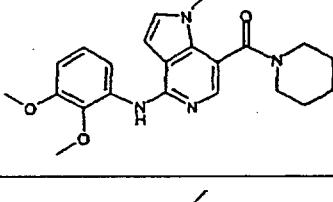
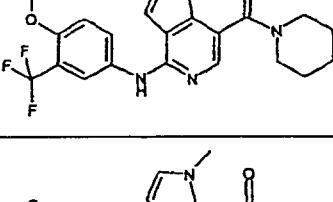
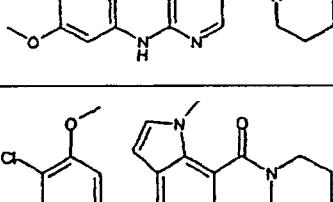
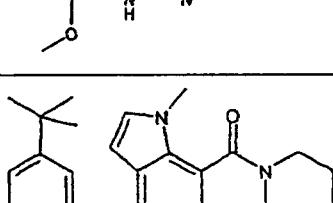
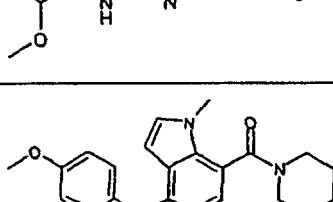
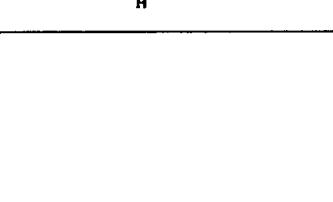
ES 2 317 244 T3

Los Ejemplos mostrados en la siguiente Tabla se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 101 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina o 4-cloro-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina o 4-cloro-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina y la anilina apropiada disponible en el mercado. Los tiempos de reacción de microondas fueron de 30 ó 60 min. Puede usarse diclorometano o acetato de etilo en la fase de tratamiento acusoso. Antes del tratamiento con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico, los compuestos podrían disolverse en metanol, acetato de etilo, metanol/diclorometano, diclorometano o acetato de etilo/etanol. El Ejemplos 195 se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50%-100%/n-hexano.

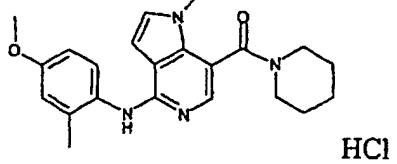
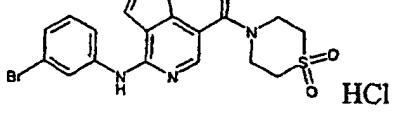
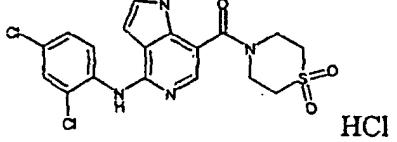
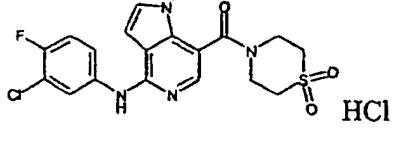
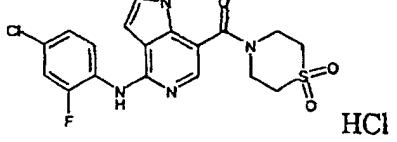
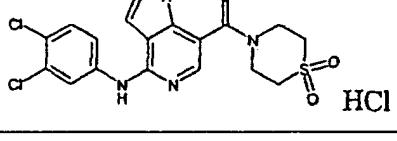
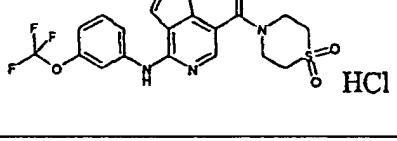
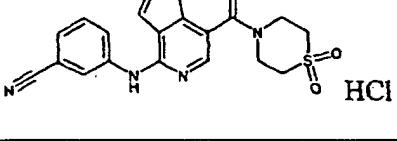
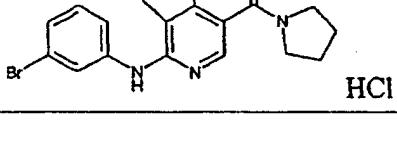
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
188		Hidrocloruro de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 413/415 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O
189		Hidrocloruro de N-(4-chloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 387 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClF N <sub>4</sub> O
190		Hidrocloruro de 1-metil-N-[3-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 365 C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
191		Hidrocloruro de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 387 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClF N <sub>4</sub> O
192		Hidrocloruro de 1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-N-[3-((trifluoromethyl)oxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 419 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
193		Hidrocloruro de 1-metil-N-[3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
194		Hidrocloruro de N-(3-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 353 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O
195		Hidrocloruro de 3-[(1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-il)amino]benzonitrilo	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 360 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O
196		Hidrocloruro de N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 383 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
5 197		Hidrocloruro de N-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 383 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
10 198		Hidrocloruro de N-(4-clorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 369 C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O
15 199		Hidrocloruro de N-[4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 453 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
20 200		Hidrocloruro de N-[4-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]pyridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
25 201		Hidrocloruro de N-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
30 202		Hidrocloruro de N-[4-cloro-5-metil-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]pyridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 413 C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
35 203		Hidrocloruro de N-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 387 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O
40 204		Hidrocloruro de N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 371 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
5 205		Hidrocloruro de 2-cloro-4-((1-metil-7-(1-piperidinyl)carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-yl)amino)benzonitrilo	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 394 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>5</sub> O
10 206		Hidrocloruro de N-[3,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 395 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
15 207		Hidrocloruro de N-[2-chloro-5-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
20 208		Hidrocloruro de N-[3-chloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
25 209		Hidrocloruro de N-[3-chloro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
30 210		Hidrocloruro de N-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 383 C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
35 211		Hidrocloruro de 1-metil-N-[2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
40 212		Hidrocloruro de N-[2,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 395 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
5 213		Hidrocloruro de 1-metil-N-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 379 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
10 214		Hidrocloruro de N-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 395 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
15 215		Hidrocloruro de N-[2,3-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 395 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
20 216		Hidrocloruro de 1-metil-N-[4-(metiloxi)-3-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 433 C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
25 217		Hidrocloruro de N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 395 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
30 218		Hidrocloruro de N-[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 429 C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
35 219		Hidrocloruro de N-[5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 421 C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
40 220		Hidrocloruro de 1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 365 C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>

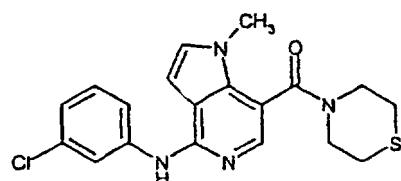
ES 2 317 244 T3

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
5 221		Hidrocloruro de 1-metil-N-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 379 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
10 222		Hidrocloruro de N-(3-bromofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 463 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>79</sup> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
15 223		Hidrocloruro de N-(2,4-diclorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 453 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
20 224		Hidrocloruro de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 437 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
25 225		Hidrocloruro de N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 437 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
30 226		Hidrocloruro de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 453 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
35 227		Hidrocloruro de 7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 469 C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
40 228		Hidrocloruro de 3-({7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il}amino)benzonitrilo	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 410 C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> S
45 229		Hidrocloruro de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 399 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> <sup>79</sup> BrN <sub>4</sub> O

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
5 230		Hidrocloruro de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 373 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClFN <sub>4</sub> O
10 231		Hidrocloruro de 1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 405 C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
15 232		Hidrocloruro de N-(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O
20 233		Hidrocloruro de N-(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O
25 234		Hidrocloruro de N-{3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-metil-7-(1-pirrolidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 439 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
30 235		Hidrocloruro de N-(3,5-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 389 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O
35 236		Hidrocloruro de N-[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)fenil]-1-metil-7-(1-pirrolidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH <sup>+</sup> ] 407 C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O

Ejemplo 237

55

N-(3-Clorofenil)-1-metil-7-(4-tiomorfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina

## ES 2 317 244 T3

A una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (0,2 g) en dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 1-[3-(diacetilamino)-propil]-3-etylcarbodiimida (0,15 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g), N-etilmorfolina (0,34 ml) y tiomorfolina (0,13 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico seguido de una solución saturada de cloruro sódico, después se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron. El residuo se purificó por MDAP para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (236 mg).

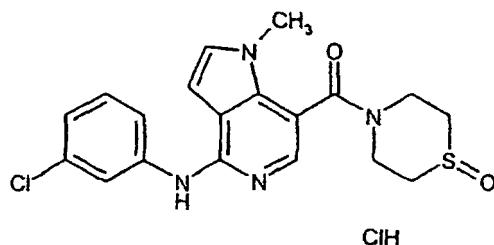
LC/MS [ $MH^+$ ] 387 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4OS$ .

10

### Ejemplo 238

*Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-1-metil-7-[(1-oxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina*

15



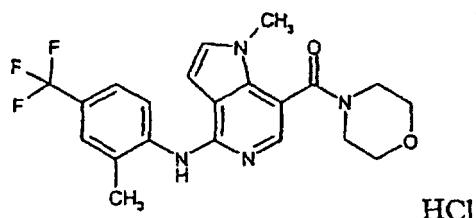
Una solución de *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(4-tiomorfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina (100 mg) en DCM (3 ml) se enfrió a -78°C y se añadió ácido *meta*-cloroperoxybenzoico (58 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y con una solución acuosa de sulfito sódico, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó. El residuo se purificó por MDAP para producir la base libre en forma de un sólido blanquecino (84 mg). Éste se disolvió en metanol y una solución de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml) y después de la evaporación, se produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (85 mg).

LC/MS [ $MH^+$ ] 403 coherente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2S$ .

### Ejemplo 239

*1-Metil-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina*

40



55 Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 2-metil-4-trifluorometilanilina (60  $\mu$ l), carbonato de cesio (163 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico, después se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación y la formación de la sal fueron como 60 se ha descrito en el Ejemplo 101, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (52 mg). LC/MS [ $MH^+$ ] 419 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{21}F_3N_4O_2$ .

65

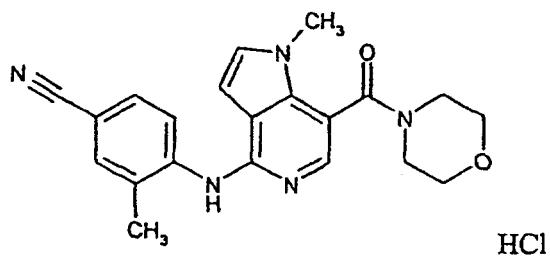
## Ejemplo 240

*3-Metil-4-{{[1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il]amino}benzonitrilo}*

5

10

15



HCl

Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 4-amino-3-metilbenzonitrilo (57 mg), carbonato de cesio (163 mg), tris(dibencildienoacetona)dipaladio (0) (7 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de argón durante una noche.

La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico, después se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con 2:1:1 de metanol/dimetilsulfóxido/éter dietílico para producir un sólido blanquecino. Este se disolvió en 1:1 de metanol/diclorometano y una solución de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico (1,4 ml) y el disolvente se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (36 mg).

25

LC/MS  $[MH^+]$  376 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{21}N_5O_2$ .

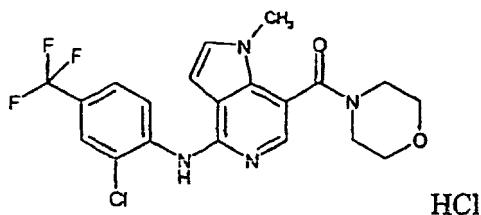
## Ejemplo 241

30

*Hidrocloruro de N-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina*

35

40



HCl

Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 2-cloro-4-trifluorometilanilina (80 mg), carbonato de cesio (168 mg), tris(dibencildienoacetona)dipaladio (0) (3,4 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,3 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron tris(dibencildienoacetona)dipaladio (0) (10 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7 mg) y se continuó calentando a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, después se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación y la formación de la sal fueron como se ha descrito en el Ejemplo 101, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (64 mg).

45

50

LC/MS  $t = 2,14$  min,  $[MH^+]$  439 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{18}^{35}ClF_3N_4O_2$ .

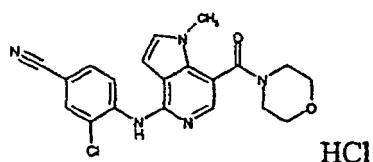
55

## Ejemplo 242

60

*Hidrocloruro de 3-cloro-4-{{[1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il]amino}benzonitrilo}*

65



HCl

## ES 2 317 244 T3

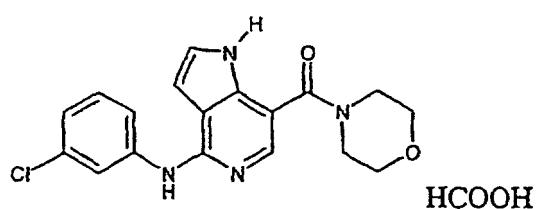
Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 2-cloro-4-cianoanilina (60 mg), carbonato de cesio (168 mg), tris(dibencildenoacetona)dipaladio (0) (15 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron tris(dibencildenoacetona)dipaladio (0) (15 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) y 5 se continuó calentando a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron tris(dibencildenoacetona)dipaladio (0) (15 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) y se continuó calentando a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó por trituración con 1:1 metanol: DMSO, lavando el sólido filtrado con metanol. La formación de la sal se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 101, para producir el 10 compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (27 mg).

LC/MS  $t = 1,89$  min,  $[\text{MH}^+]$  396 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_5\text{O}_2$ .

15 Ejemplo 243

*Formiato de N-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina*

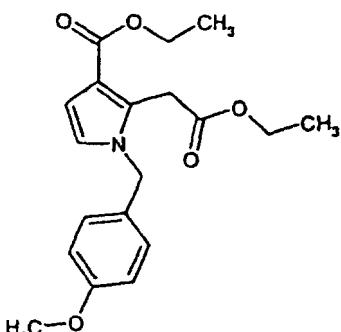
20



25

30 a) 2-[2-(Etiloxy)-2-oxoetil]-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

35



40

45

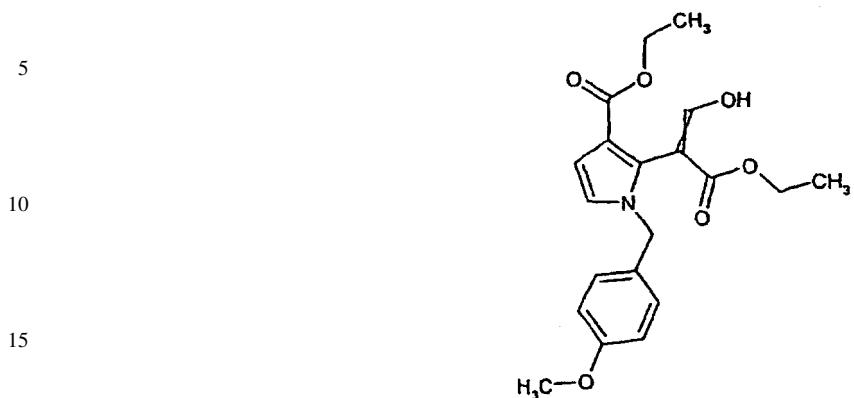
Una solución de ácido dietil-1,3-acetonadicarboxílico (27,0 ml) en 1,4 dioxano (60 ml) se añadió a 4-metoxibencilamina (104,1 ml) a 10°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a 5°C. Después se añadió gota a gota cloroacetaldehído frío (32,1 ml) durante 1,5 h manteniendo la temperatura entre 15 y 17°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se retiró y se extrajo dos veces con acetato de etilo y después las capas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). La solución se evaporó y el residuo se purificó usando Biotage Flash 75L eluyendo con acetato de etilo al 20%/n-hexano para producir el 55 compuesto del título en forma de agujas blancas (9,44 g).

LCMS  $[\text{MH}^+]$  346 coherente con isómeros de fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

60

65

b) 2-{1-[(Etíloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



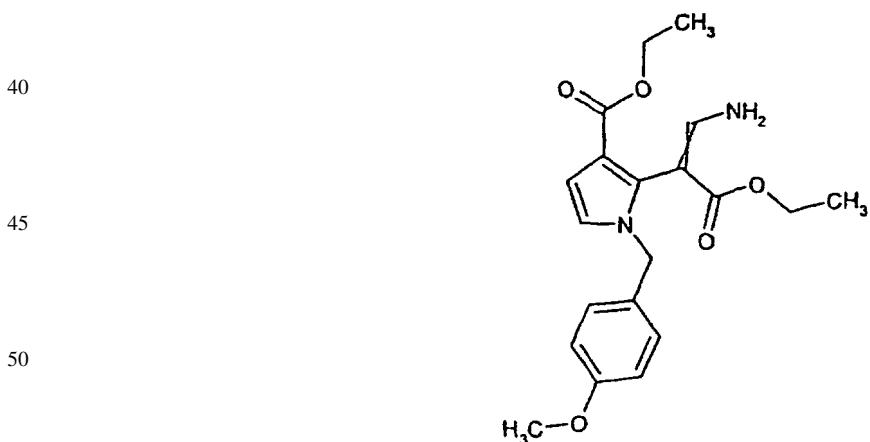
20 Se agitó 2-[2-(etíloxi)-2-oxoetil]-1-{{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (6,1 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 23,0 g) y se continuó agitando durante 20 minutos después de completarse la adición. A la mezcla de reacción se le añadió formiato de etilo (3 ml) y se agitó for 45 minutos, tiempo después del cual se observó una exotermia y se controló por refrigeración de la mezcla de reacción a temperatura ambiente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos más, después se añadió formiato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó por la adición de la cantidad mínima de etanol y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro amónico saturado, la capa acuosa se retiró y se acidificó a pH 1 con una solución 2 M de ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ( $MgSO_4$ ). El disolvente se evaporó para producir un aceite que consistía en dos capas. La capa superior se desechó y la capa inferior se aisló para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (6,59 g).

25

30

LC/MS  $[MH^+]$  374 coherente con isómeros de fórmula molecular  $C_{20}H_{23}NO_6$

35 c) 2-{2-Amino-1-[(etíloxi)carbonil]etenil}-1-{{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



55 Una mezcla de 2-{1-[(etíloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (6,59 g), acetato amónico (6,47 g) y etanol (80 ml) se agitó a 60°C en una atmósfera de argón durante 4 h, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 4h, y después se calentó a 60°C durante una hora más. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, extrayendo la capa acuosa separada tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron. El residuo se agitó en n-hexano durante 1 h y la mezcla se dejó sedimentar. El n-hexano se retiró por decantación y el aceite se secó para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (4,99 g).

60

LC/MS  $[MH^+]$  373 coherente con isómeros de fórmula molecular  $C_{20}H_{24}N_2O_5$

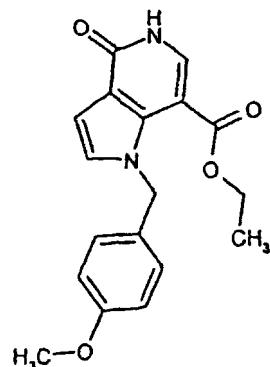
65

d) 1-{{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

5

10

15



Una mezcla de 2-{2-amino-1-[(etiloxi)carbonil]etenil}-1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (0,2 g), *terc*-butóxido sódico (26 mg) y dimetilformamida (2 ml) se irradió con microondas a 160°C durante 8 minutos. El procedimiento se repitió en una escala de 2 g y de 3 g, las soluciones enfriadas se combinaron, se añadieron lentamente a agua y después se agitaron durante 25 minutos. Se formó un precipitado que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (3,00 g).

25

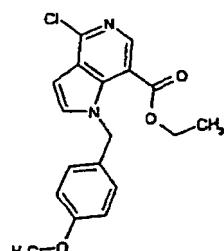
LC/MS.  $[MH^+]$  327 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{18}N_2O_4$

30

e) 4-Cloro-1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

35

40



Se calentaron 1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (2,90 g) y diclorofosfato de fenilo (18 ml) a 180°C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó a pH 7 usando bicarbonato sódico sólido. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. La fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite transparente (2,0 g).

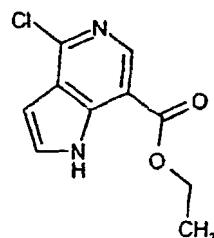
50

LC/MS  $[MH^+]$  345 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{17}^{35}ClN_2O_3$

f) 4-Cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

55

60



Una solución de 4-cloro-1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (2,00 g) en TFA (30 ml), anisol (1,84 ml), y ácido sulfúrico (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

# ES 2 317 244 T3

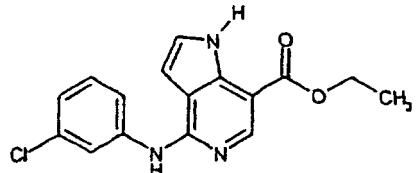
salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (0,49 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 225 coherente con la fórmula molecular  $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$

5

g) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

10



15

Una mezcla de 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,49 g), 3-cloroanilina (0,46 ml) y ácido metanosulfónico (0,28 ml) en 1,4-dioxan (10 ml) se irradió a 180°C con microondas durante 30 minutos. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa acuosa se separó, se basificó con una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (0,91 g).

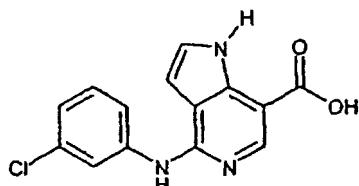
20

LC/MS [ $MH^+$ ] 316 coherente con la fórmula molecular  $C_{16}H_{14}^{35}ClN_3O_2$

25

h) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

30



35

Una mezcla de 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,34 g) e hidróxido sódico 2 M (1 ml) en metanol (3 ml) se irradió con microondas a 120°C durante 3 minutos. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se lavó tres veces con éter dietílico. La capa acuosa se separó y se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico y después las capas acuosa y orgánica se combinaron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (0,175 g).

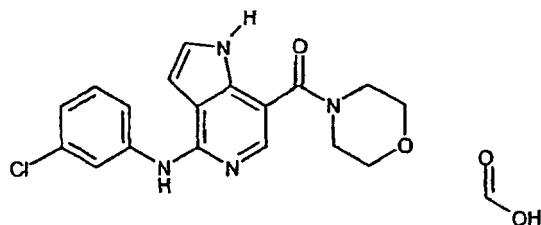
40

LC/MS [ $MH^+$ ] 288 coherente con la fórmula molecular  $C_{14}H_{10}^{35}ClN_3O_2$

45

i) Formiato de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

50



55

Una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (175 mg), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (108 mg), morfolina (106 µl) y N-etilmorfolina (309 µl) en dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron para producir un aceite pardo. La purificación por MDAP produjo el *compuesto del título* en forma de un aceite transparente (86 mg).

60

65

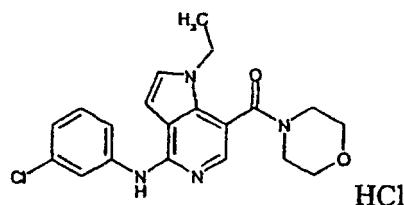
LC/MS [ $MH^+$ ] 357 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{17}^{35}ClN_4O_2$ .

## Ejemplo 244

*Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina*

5

10

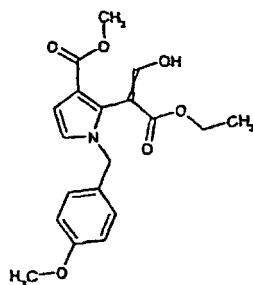


a) 2-{1-[(Etíloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

15

20

25



Se agitó 2-[2-(etíloxi)-2-oxoetil]-1-{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (18,51 g) en tetrahidrofurano seco (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 70,0 g) y se continuó agitando durante 15 minutos después de completarse la adición. A la mezcla de reacción se le añadió formato de etilo (9,12 ml) y se agitó durante 30 minutos, tiempo después del cual se observó una exotermia y se controló por refrigeración de la mezcla de reacción a temperatura ambiente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó por la adición de la cantidad mínima de metanol y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro amónico saturado, la capa acuosa se retiró y se acidificó a pH 1 con una solución 2 M de ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ( $MgSO_4$ ). El disolvente se evaporó para producir un aceite que consistía en dos capas. La capa superior se desechó y la capa inferior se aisló para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (17,6 g).

40

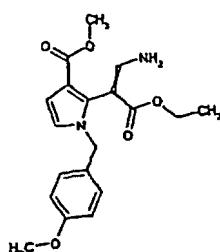
LC/MS [MH<sup>+</sup>] 374 coherente con isómeros de fórmula molecular  $C_{19}H_{21}NO_6$

b) 2-{2-Amino-1-[(etíloxi)carbonil]etenil}-1-{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

45

50

55



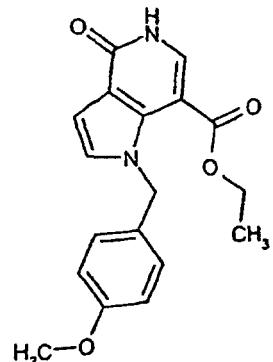
Una mezcla de 2-{1-[(etíloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{[4-(metíloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (17,6 g), acetato amónico (17,2 g) y etanol (200 ml) se agitó a 60°C en una atmósfera de argón durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, extrayendo la capa acuosa separada tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas separadas se lavaron con salmuera y después se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (17,7 g).

65

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 359 coherente con isómeros de la fórmula molecular  $C_{19}H_{22}N_2O_5$

c) *1-{{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo}*

5



10

15

25

Una mezcla de 2-{2-amino-1-[(etiloxi)carbonil]etenil}-1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,95 g), *terc*-butóxido sódico (0,38 g) y dimetilformamida (20 ml) se irradió con microondas a 180°C durante 2,5 h. Los procedimientos se repitieron cinco veces, las soluciones enfriadas se combinaron, se añadieron lentamente a agua enfriada con hielo y después se agitaron durante 25 minutos. Se formó un precipitado que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (14,45 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 327 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{18}N_2O_4$

d) *4-Cloro-1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo}*

30

35

40

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 243 (e) usando 1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo (14,45 g) y diclorofosfato de fenilo (100 ml) para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (7,2 g).

45

LC/MS [ $MH^+$ ] 345 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{17}^{35}ClN_2O_3$

e) *4-Cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo*

50

55



60

65

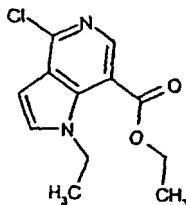
Una solución de 4-cloro-1-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo (1,00 g) en TFA (15 ml) y anisol (0,92 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió ácido sulfúrico (5 gotas) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 2 h, se añadió ácido sulfúrico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se añadió a bicarbonato sódico a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido pardo (0,50 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 225 coherente con la fórmula molecular  $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$

f) 4-Cloro-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

5

10



Se disolvió 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,10 g) en dimetilformamida (2 ml), se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) (0,027 g). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0°C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió yoduro de etilo (0,039 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (0,095 g).

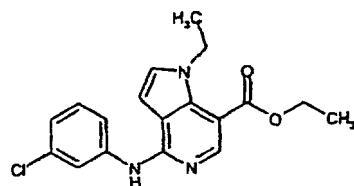
20

LC/MS [ $MH^+$ ] 253 coherente con la fórmula molecular  $C_{12}H_{13}^{35}ClN_2O_2$ 

25

g) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

30



35

40

45

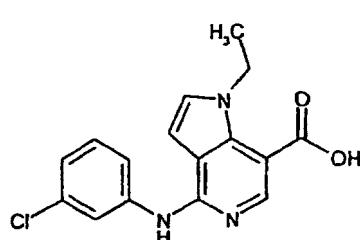
50

55

Una mezcla de 4-cloro-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,095 g), 3-cloroanilina (0,079 ml) y ácido metanosulfónico (0,049 ml) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se irradió con microondas a 180°C durante 30 minutos. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó, se basificó con una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite pardo (0,160 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 344 coherente con la fórmula molecular  $C_{18}H_{18}^{35}ClN_3O_2$ 

45

h) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

55

60

65

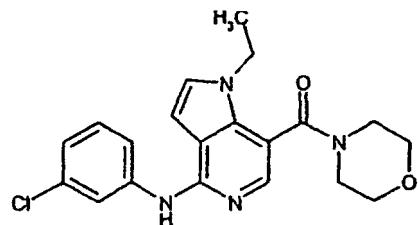
Una mezcla de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,160 g) e hidróxido sódico 2 M (0,5 ml) en metanol (1,5 ml) se irradió con microondas a 120°C durante 3 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se retiró, se acidificó a pH 1 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite blanco (0,020 g).

LC/MS [ $MH^+$ ] 316 coherente con la fórmula molecular  $C_{16}H_{14}^{35}ClN_3O_2$ 

65

ES 2 317 244 T3

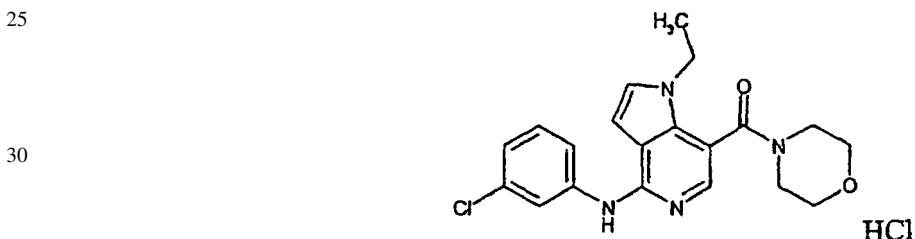
i) *N*-(3-Clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



Una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (20 mg), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiímida (15 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (11 mg), morfolina (11 ul) y N-etilmorfolina (32 ul) en dimetilformamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (14 mg).

20 LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 385 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$

j) *Hidrocloruro de N*-(3-Clorofenil)-1-*etil*-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

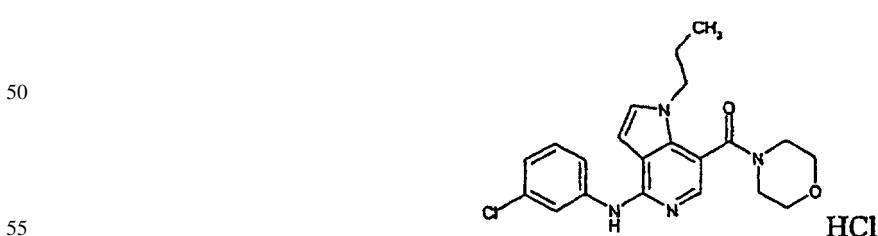


35 Se disolvió *N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina (14 mg) en éter dietílico (2 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico para dar un precipitado blanco. El éter dietílico se retiró por decantación y el sólido se secó por evaporación para producir el *compuesto del título* en forma de un polvo blanco (9 mg).

40 LC/MS [ $\text{MH}^+$ ] 385 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$ .

Ejemplo 245

45 *Hidrocloruro de N*-(3-Clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



(a) 4-Cloro-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo



# ES 2 317 244 T3

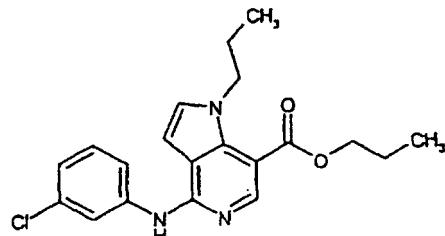
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244 (f) usando 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (500 mg) y 1-yodopropano (0,48 ml). La purificación se realizó por cromatografía sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-70%/n-hexano para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (110 mg).

5

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 281 coherente con la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

(b) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo

10



15

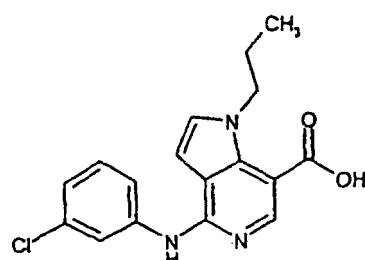
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244 (g) usando 4-cloro-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo (110 mg) para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite amarillo (200 mg).

20

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 372 coherente con la fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>22</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

(c) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

30



35

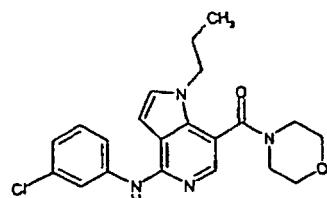
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244 (h) usando 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo (200 mg). La purificación se realizó por MDAP para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (16 mg).

40

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 330 coherente con la fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

(d) N-(3-Clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

50

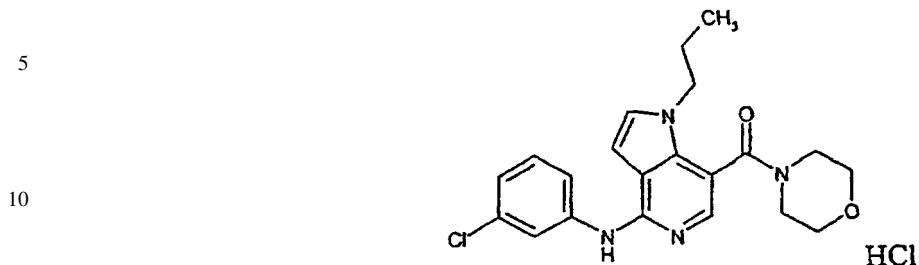


55

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244 (i) usando ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (16 mg) y agitando durante un fin de semana en lugar de durante una noche, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (11 mg).

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 399 coherente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

65

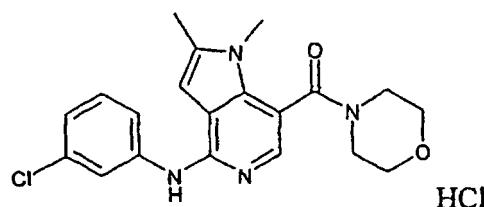
(e) *Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina*

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244 (j) usando *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina (11 mg) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido blanquecino (11 mg).

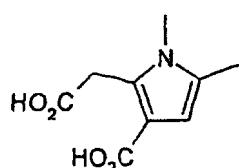
LC/MS 399 coherente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O_2$ .

#### Ejemplo 246

*Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina*



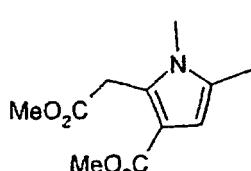
(a) *Ácido 2-(carboximetil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico*



Una mezcla de 2-cloro-1,1-bis(metiloxi)propano (31 ml), 1,4-dioxano (20 ml), agua (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (7,2 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después se enfriar en un baño de hielo se añadió bicarbonato de sodio (7,2 g) en porciones. La mezcla que contenía 2-cloropropionaldehído se agitó durante 30 minutos más. Mientras tanto, se enfriaron en un baño de hielo metilamina (40% en agua, 110 ml) y agua (20 ml) y se añadió ácido 1,3-diacetonadicarboxílico (20 g) en porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. Después de enfriar a 10°C, se añadió lentamente la solución que contenía el 2-cloropropionaldehído mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante a 15°C durante una hora y después a temperatura ambiente durante dieciseis horas. La mezcla de reacción se enfrió, se aciduló a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 5 N y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua fría y después con éter dietílico. Despues de secar, el sólido se lavó con éter dietílico y después se secó, para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido ante 11,85 g.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,15 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 11,98 (s a, 2H).

(b) *1,5-Dimetil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoethyl]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

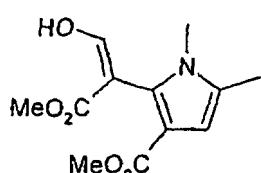


# ES 2 317 244 T3

Una mezcla de ácido 2-(carboximetil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (11,85 g), ácido p-toluenosulfónico hidratado (5,7 g) y metanol (200 ml) se calentó a reflujo durante treinta horas y después se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado. Las capas acuosas se combinaron y extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron. El producto bruto se cristalizó en metil *terc*-butil éter para dar el *compuesto del título* como un sólido ante 2,63 g. Las aguas madres se evaporaron y purificaron por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 3,38 g más del *compuesto del título*.

<sup>10</sup>  $^1H$  RMN (MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  2,19 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 6,21 (s, 1H).

<sup>15</sup> (c) 2-[1-Formil-2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

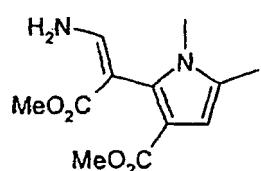


<sup>20</sup>

A una solución agitada de 1,5-dimetil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,37 g) en tetrahidrofurano (30 ml), a 20°C, se le añadió en porciones hidruro sódico (2,29 g, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de quince minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió formiato de metilo (1,0 ml). Después de diez minutos se añadió una mezcla de metanol (0,05 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dieciseis horas. Tras enfriar a 10°C, se añadió metanol (0,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadió metanol (8,4 ml) gota a gota, se agitó la mezcla durante quince minutos más y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso y después se aciduló por adición de ácido clorhídrico 5 N. La fase acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron. El residuo sólido se lavó con hexano y después se secó para dar el *compuesto del título* (2,59 g) en forma de una mezcla tautómera.

<sup>35</sup>  $^1H$  RMN (MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  2,21, 2,22 (s+s, 3H), 3,31, 3,34 (s+s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,67, 3,71 (s+s, 3H), 6,26, 6,28 (s+s, 1H), 7,22, 7,92 (s+s, 1H).

<sup>40</sup> (d) 2-{2-Amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

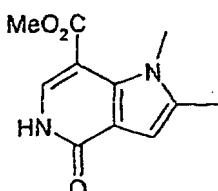


<sup>45</sup>

Una mezcla de 2-[1-formil-2-[(metiloxi)-2-oxoetil]-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,59 g), acetato amónico (4,0 g) y metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de una mezcla tautómera.

<sup>55</sup>  $^1H$  RMN (MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  2,18, 2,22 (s+s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,66, (s, 3H), 6,21, 6,31 (s+s, 1H), 6,87, 7,78 (s+s, 1H).

<sup>60</sup> (e) 1,2-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo



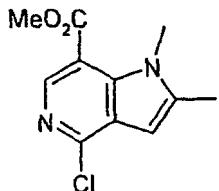
<sup>65</sup>

# ES 2 317 244 T3

Una mezcla de 2-{2-amino-1-[{(metiloxi)carbonil]etenil}-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,42 g), t-butóxido potásico (0,13 mg) y dimetilformamida (10 ml) se calentó en condiciones de microondas a 160°C durante veinte minutos. Se evaporó el disolvente y después se suspendió el residuo en agua (20 mL). Se añadieron ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml), después bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. El sólido se lavó con éter dietilílico, se lavó con agua, después con éter dietilílico y se secó para producir el *compuesto del título* 0,789 g.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,32 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 11,33 (s, 1H).

(f) 4-Cloro-1,2-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo

10

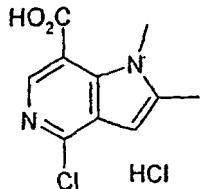


Una solución de 1,2-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (1,311 g) en oxícloruro de fósforo (7 ml) se calentó a reflujo durante cuatro horas y después se evaporó a presión reducida. El líquido residual se añadió a una mezcla de acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y después con agua. Después de filtrar la mezcla de acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/tolueno) dio el *compuesto del título* como un sólido crema claro.

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 239 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

30

(g) Hidrocloruro de ácido 4-cloro-1,2-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



40

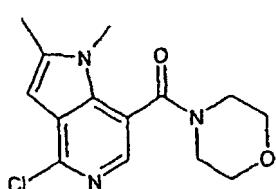
Una solución de 4-cloro-1,2-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-carboxilato de metilo (1,027 g) en ácido clorhídrico 5 N se calentó en condiciones de microondas a 120°C durante una hora y media, después se evaporó a sequedad para dar 1,087 g del *compuesto del título* como un sólido blanco.

45

LC/MS [MH<sup>+</sup>]+ 225 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

(h) 4-Cloro-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

50

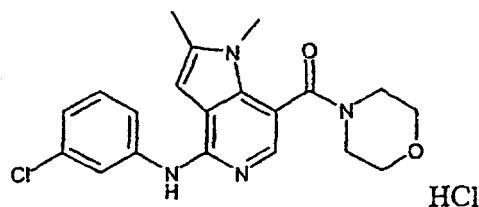


60

A una mezcla de hidrocloruro de ácido 4-cloro-1,2-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-carboxílico (60 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml) y morfolina (0,04 ml) en dimetilformamida seca (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (131 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para dar 68 mg del *compuesto del título* como una espuma blanca.

65

LC/MS [MH<sup>+</sup>] 294 coherente con la fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$

(i) *Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina*

15 Una mezcla de 4-cloro-1,2-dimetil-7-metil-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (68 mg), 3-cloroanilina (0,05 ml), y ácido metanosulfónico (0,03 ml) en 1,4-dioxano seco se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante quince minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se sometió a evaporación. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía Biotope sobre gel de sílice cargando la columna usando diclorometano y eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexano (200 ml) incrementando el porcentaje de acetato de etilo a 20%, 50% y 100% para dar una espuma blanca. La espuma se disolvió en acetato de etilo templado y se trató con ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. La mezcla se evaporó, el residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco que se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (59 mg).

20 25 LC/MS  $[MH^+]$  + 385 coherente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

30 Las formulaciones para uso farmacéutico que incorporan compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas y con numerosos excipientes. A continuación se proporcionan Ejemplos de tales formulaciones.

## Ejemplo 247

*Formulación Inhalante*

35 Un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, (de 1 mg a 100 mg) se aerosoliza desde un inhalador de dosis medidas para suministrar la cantidad deseada de fármaco por uso.

## Ejemplo 248

*Formulación de Comprimidos*

45	Comprimidos/Ingredientes	Por comprimido
	1. Ingrediente activo (Compuesto de fórmula (I) o derivado farmacéuticamente aceptable)	40 mg
50	2. Almidón de maíz	20 mg
	3. Ácido algínico	20 mg
	4. Alginato sódico	20 mg
55	5. Estearato de Mg	1,3 mg

60 *Procedimiento para la formulación de comprimidos*

Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 en un mezclador adecuado. A la mezcla se le añade suficiente agua por porciones mezclando cuidadosamente después de cada adición hasta que la masa tenga la consistencia adecuada para permitir su conversión en gránulos húmedos. Se convierte la masa húmeda en gránulos pasándola a través de un granulador de oscilación usando un tamiz de malla nº 8 (2,38 mm). Después, se secan los gránulos húmedos en una estufa a 60°C hasta que están secos. Se lubrican los gránulos secos con el ingrediente nº 5 y se comprimen los gránulos lubricados en una prensa de comprimidos adecuada.

# ES 2 317 244 T3

## Ejemplo 249

### *Formulación parenteral*

- 5 Se prepara una composición farmacéutica para administración parenteral disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de fórmula (I) en polietilenglicol con calentamiento. Después, se diluye esta disolución con agua para inyecciones de la Ph. Eur. (hasta 100 ml). Después, se esteriliza la disolución por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros y se envasa herméticamente en recipientes estériles.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

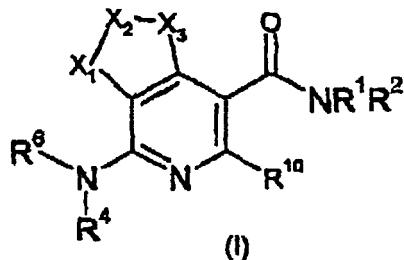
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



10

15

en donde:

X<sub>1</sub> es NR<sup>12</sup> y X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> conjuntamente forman un grupo -CR<sup>13</sup>=CR<sup>11</sup>- o X<sub>3</sub> es NR<sup>12</sup> y X<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> conjuntamente forman 20 un grupo -CR<sup>13</sup>=CR<sup>11</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup> donde m es 0 ó 1;

25

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

30

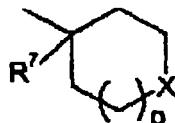
R<sup>3</sup> es un grupo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> lineal o ramificado, un alquenilo C<sub>2-10</sub>, un cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, un alquinilo C<sub>2-10</sub>, un cicloalquinilo C<sub>3-8</sub> o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido, o R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, COCH<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>Me;

35

R<sup>5</sup> es

40



donde

45

p es 0, 1 ó 2, y X es CH<sub>2</sub>, O, S, o SO<sub>2</sub>;

50

R<sup>6</sup> es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático sin sustituir o sustituido;

55

o R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

R<sup>7</sup> es OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

55

R<sup>8a</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>8b</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

60

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir o cloro;

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

65

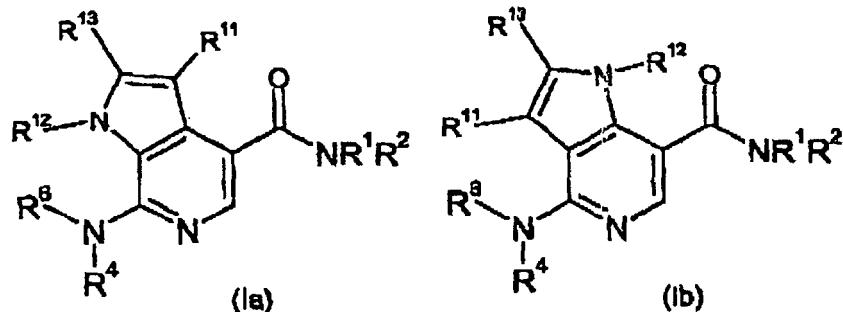
R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

q es 0, 1 ó 2;

o una sal, éster, sal de dicho éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto no es (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico o (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (Ia) o (Ib):



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>13</sup> es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>3</sup> es un grupo heterociclico de 4 a 8 miembros no aromático, sin sustituir o sustituido, o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sin sustituir o sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>4</sup> es metilo o hidrógeno.

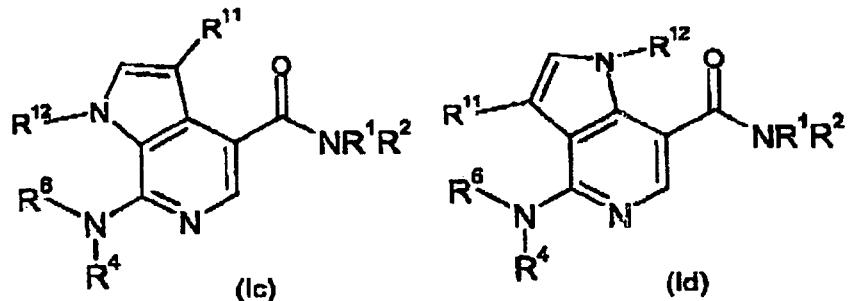
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, azapina, o tiomorfolinil-s,s-dióxido.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido, ciclohexilo o tetrahidrofurano.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 8, en el que R<sup>10</sup> es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>11</sup> es metilo o hidrógeno.

11. Un compuesto de fórmula (Ic) o (Id):



en donde

65 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno;

R<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup> en la que m es 0 ó 1;

# ES 2 317 244 T3

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolina-s,s-dióxido, azetidinilo o azapina, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

5 R<sup>3</sup> se selecciona entre tetrahidropiranilo, tetrahidofuranilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado o un grupo fenilo, pudiendo estar cada uno de ellos sin sustituir o sustituido;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo;

10 R<sup>6</sup> es fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, tetrahidropirano, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

R<sup>11</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo;

15 o una sal, éster, sal de dicho éster o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 21 y 24 a 245.

13. Un compuesto seleccionado de

20 1-[7-(3-Clorofenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;

1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;

25 1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;

1-[4-(3-Clorofenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona;

Hidrocloruro de (3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-amina;

30 N-(3,4-Diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

1-Metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

35 N-(3-Fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(4-Bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

40 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

1-Metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

45 N-(3-Clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina o

N-(3,5-Difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina

y una sal, éster, sal de dicho éster o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

50 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier reivindicación precedente o una sal, éster, sal de dicho éster o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, que además comprende un vehículo o diluyente farmacéutico del mismo.

55 16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 ó 15, que además comprende un segundo agente terapéutico.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal, éster, sal de dicho éster o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en medicina humana o veterinaria.

60 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal, éster, sal de dicho éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una afección que está mediada por la actividad del receptor 2 de cannabinoides.

65 19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal, éster, sal de dicho éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que está mediada por la actividad del receptor 2 de cannabinoides.

# ES 2 317 244 T3

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, o el uso según la reivindicación 19, donde la afección que está mediada por la actividad del receptor 2 de cannabinoides es un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoarthritis u osteoporosis.

5        21. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65