



No. 12-068976- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE INDAZOL Y PIRAZOLOPIRIDINA COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CCR1

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Abril de 2012

P2012/000040



No. 12-068976- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000040

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBHDirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am RheinNacionalidad o Domicilio: AlemaniaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
ColombiaTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/053142 Fecha Octubre 19, 2010Publicación Internacional No. WO 2011/049917 Fecha Abril 28, 2011

6

Título (54) COMPUESTOS DE INDAZOL Y PIRAZOLOPIRIDINA COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CCR1Clasificación Internacional (51) C07K 401/12; C07D 471/04; A61K 31/437; A61K
31/4439Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 21, 2009

(31) Número de Solicitud

61/253.590

9

Comprobante de pago No. 12-Fecha Abril de 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 11-009.242



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



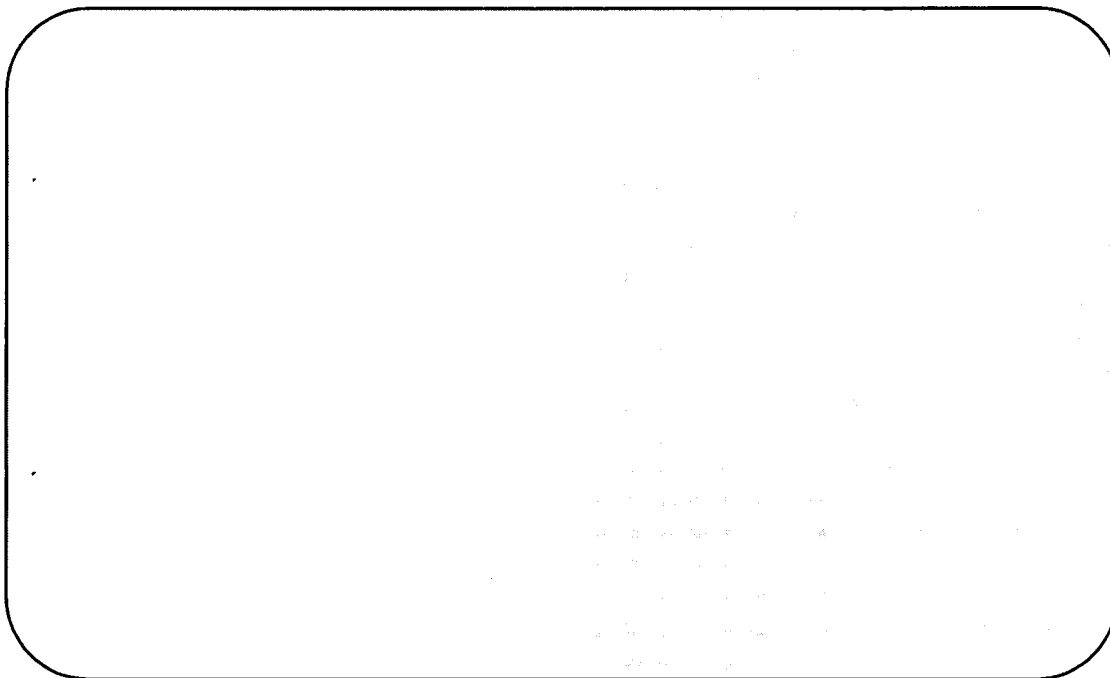
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/053142

BRIAN NICOLAS COOK

900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

DANIEL KUZMICH

900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

CAN MAO

900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: China

HOSSEIN RAZAVI

900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0040902
		Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



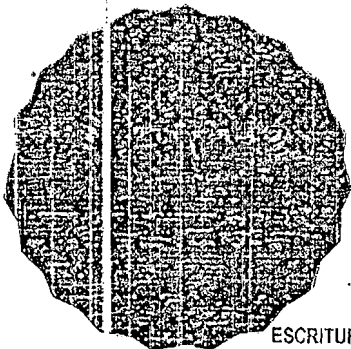
No. 12-068976- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 26 de 2012 - 10:45:23



ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

TESTIMONIO

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

#####

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. == LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SIRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACION ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPUBLICA DE PANAMA N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: ==

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. == SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. ==

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSION, ALLANARSE A LA PRETENSION, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE. =====

ABOGADO QUE AUTORIZA UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-

INSERTO UNO: TRADUCCIÓN OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOT.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. N° 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Estados Unidos 598 - Lima 11 - Perú - Tels.: (511) 463-1679 - (511) 463-1167 - Fax: (511) 463-4548
maemini@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

May Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro N° 106

Estados Unidos 889 - Lima 11 - Perú - Tels. (511) 463-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maenm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares / sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma Castellano adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima a los 26 días del mes de Julio de 2010.

Mary Ann Montesquedo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia Adela Moreno de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Allura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Consta por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de marcas de dominio o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual o indistinta, y gozarán de las siguientes facultades: tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenções, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en..... el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and duties, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariahenvenuto.com / e-mail: notario@notariahenvenuto.com

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 /Ge

Notary public

TESTIMONIO

AL DORSO:

910 E 1

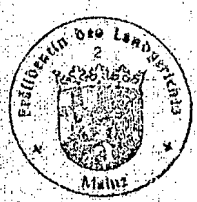
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation:

Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz: 16.07.10

Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

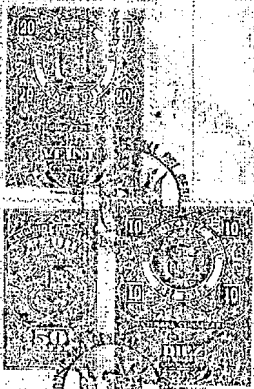
Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE DE
DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363
Nº de Asignación: AA94
Nº de Hoja: 22-2
Derechos percibidos: S.C. 80,00 €
Fráncfort del Meno: 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº 892720
Se legaliza la firma que antecede del Sr(a)
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Mariela del Rosalio Luyo Taylor
Mariela del Rosalio Luyo Taylor
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Notarías Consulares
LIMA, 23 JUL 2010

Mario Gino Benvenuto Murguía
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO.

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO:

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO."

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE."

CONCLUSION:

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA.

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL.

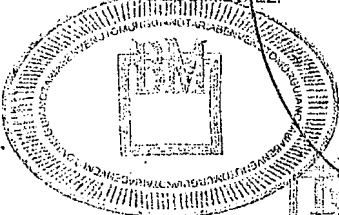
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE.

FIRMADO: JANNE IVETTE LUGUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA.

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

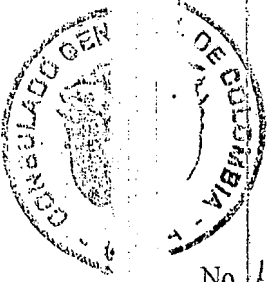
la y sellos que anteceden en esta foja
a el (la) Notario(a) de Lima,

Benvenuto Murguía

Nº 16766 Fecha: 26 JUL 2010
Firma del Notario(a) más no el contenido
Juan de Arona 1546 Miraflores Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 E 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Adrian
Adrian Gutiérrez Adriañán
FISCAL

8



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

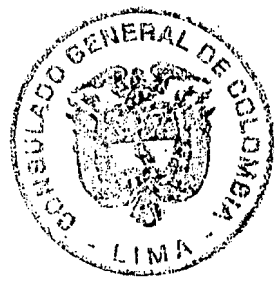
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

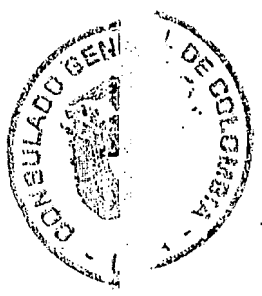
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Sam
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 02 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESERVA
LAS FUNCIONES INDICADAS

✓X



(10) International Publication Number
WO 2011/049917 A1

PCT

maceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US).

(74) **Agents:** MORRIS, Michael P. et al.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

PCT/US2010/053142

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

19 October 2010 (19.10.2010)

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) **Publication Language:** English

(30) Priority Data:
61/253,590 21 October 2009 (21.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).

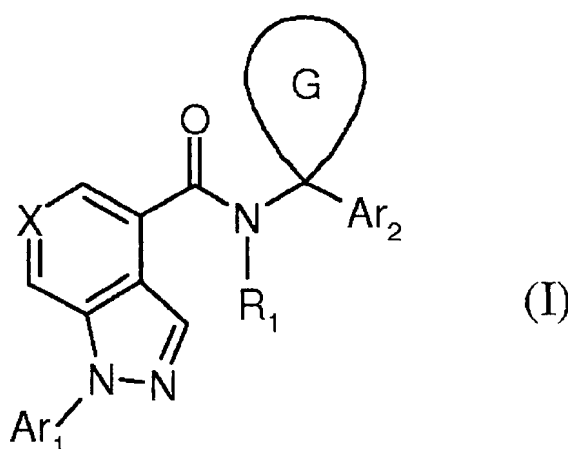
(72) Inventors; and

(75) **Investors/Applicants (for US only):** **COOK, Brian Nicholas** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **KUZMICH, Daniel** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **MAO, Can** [CN/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **RAZAVI, Hossein** [US/US]; Boehringer Ingelheim Phar-

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: INDAZOLE AND PYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AS CCR1 RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) **Abstract:** Disclosed are CCRI receptor antagonists of the formula (I), wherein X is nitrogen or C-R₂; Ar₁ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl each optionally substituted by one to three R₃; Ar₂ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl, each optionally substituted by one to three R₆; Cyclic G is carbocycle, or heterocyclyl each optionally substituted by one to two R₈; R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl. Also disclosed are compositions, methods of making and using compounds of the formula (I).

WO 2011/049917 A1

Indazole and Pyrazolopyridine Compounds As CCR1 Receptor Antagonists

APPLICATION DATA

This application claims benefit to US provisional application serial no. 61/253,590 filed October 21, 2009.

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to indazoles and pyrazolopyridines containing aryl- or heteroaryl-carbocyclamine, as well as aryl- or heteroaryl-heterocyclamine that are useful as antagonists of CCR1 activity and are thus useful for treating a variety of diseases and disorders that are mediated or sustained through the activity of CCR1 including autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, processes for preparing these compounds and intermediates useful in these processes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Chemotactic Cytokine Receptor 1 (CCR1) belongs to a large family (>20) of chemotactic cytokine (chemokine) receptors that interact with specific chemokines (>50) to mediate leukocyte trafficking, granule exocytosis, gene transcription, mitogenic effects and apoptosis. Chemokines are best known for their ability to mediate basal and inflammatory leukocyte trafficking. The binding of at least three chemokines (MIP-1 alpha/CCL3, MCP3/CCL7 and RANTES/CCL5) to CCR1 is responsible for the trafficking of monocytes, macrophages and TH1 cells to inflamed tissues of rheumatoid arthritis (RA) and multiple sclerosis (MS) patients (Trebst *et al.* (2001) *American J of Pathology* 159 p. 1701). Macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP-1 alpha), macrophage chemoattractant protein 3 (MCP-3) and regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) are all found in the CNS of MS patients, while MIP-1 alpha and RANTES are found in the CNS in the experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS (Review: Gerard

and Rollins (2001) *Nature Immunology*). Macrophages and Th1 cells in the inflamed synovia of RA patients are major producers of MIP-1 alpha and RANTES, which continuously recruit leukocytes to the synovial tissues of RA patients to propagate chronic inflammation (Volin *et al.* (1998) *Clin. Immunol. Immunopathology*; Koch *et al.* (1994) *J. Clin. Investigation*; Conlon *et al.* (1995) *Eur. J. Immunology*). Antagonizing the interactions between CCR1 and its chemokine ligands is hypothesized to block chemotaxis of monocytes, macrophages and Th1 cells to inflamed tissues and thereby ameliorate the chronic inflammation associated with autoimmune diseases such as RA and MS.

Evidence for the role of CCR1 in the development and progression of chronic inflammation associated with experimental autoimmune encephalitis (EAE), a model of multiple sclerosis, is based on both genetic deletion and small molecule antagonists of CCR1. CCR1 deficient mice were shown to exhibit reduced susceptibility (55% vs. 100%) and reduced severity (1.2 vs. 2.5) of active EAE (Rottman *et al.* (2000) *Eur. J. Immunology*). Furthermore, administration of small molecule antagonist of CCR1, with moderate affinity ($K_i = 120$ nM) for rat CCR1, was shown to delay the onset and reduce the severity of EAE when administered intravenously (Liang *et al.* (2000) *J. Biol. Chemistry*). Treatment of mice with antibodies specific for the CCR1 ligand MIP-1 alpha have also been shown to be effective in preventing development of acute and relapsing EAE by reducing the numbers of T cells and macrophages recruited to the CNS (Karpus *et al.* (1995) *J. Immunology*; Karpus and Kennedy (1997) *J. Leukocyte Biology*). Thus, at least one CCR1 ligand has been demonstrated to recruit leukocytes to the CNS and propagate chronic inflammation in EAE, providing further in vivo validation for the role of CCR1 in EAE and MS.

In vivo validation of CCR1 in the development and propagation of chronic inflammation associated with RA is also significant. For example, administration of a CCR1 antagonist in the collagen induced arthritis model (CIA) in DBA/1 mice has been shown to be effective in reducing synovial inflammation and joint destruction (Plater-Zyberk *et al.* (1997) *Immunology Letters*). Another publication described potent antagonists of murine CCR1 that reduced severity (58%) in LPS-accelerated collagen-induced arthritis (CIA), when administered orally (*Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15, 2005, 5160-5164). Published results from a Phase Ib clinical

trial with an oral CCR1 antagonist demonstrated a trend toward clinical improvement in the absence of adverse side effects (Haringman *et al.* (2003) *Ann. Rheum. Dis.*). One third of the patients achieved a 20% improvement in rheumatoid arthritis signs and symptoms (ACR20) on day 18 and CCR1 positive cells were reduced by 70% in the synovia of the treated patients, with significant reduction in specific cell types including 50% reduction in CD4⁺ T cells, 50% reduction in CD8⁺ T cells and 34% reduction in macrophages.

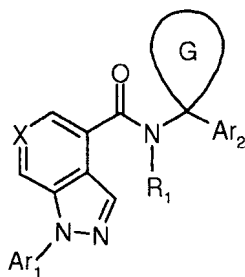
Studies such as those cited above support a role for CCR1 in MS and RA and provide a therapeutic rationale for the development of CCR1 antagonists.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides novel compounds which block the interaction of CCR1 and its ligands and are thus useful for treating a variety of diseases and disorders that are mediated or sustained through the activity of CCR1 including autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, processes for preparing these compounds and intermediates useful in these processes.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In its broadest generic aspect the invention provides a compound of the formula (I)



(I)

wherein

X is nitrogen or, C-**R₂**;

Ar₁ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl each optionally substituted by one to three **R_a**;

Ar₂ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl, each optionally substituted by one to three **R_b**;

Cyclic G is carbocycle, or heterocyclyl each optionally substituted by one to two **R_g**;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl;

R₂ is hydrogen or **R_a**;

R_a is C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₃₋₆ cycloalkylamino, C₁₋₆ alkylaminocarbonyl, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ acylamino, C₁₋₆ dialkylaminocarbonyl, hydroxyl, halogen, cyano, nitro, oxo, **R₃-S(O)_m-NH-**, **R₃-NH-S(O)_m-**, aryl or carboxyl;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}alkyl$, nitro, $-SO_3H$, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆alkylC(O)-, $-(CH_2)_n-NR_eR_d$, **R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-**, **R₃-S(O)_m-NR_e-**, **R₃-NR_e-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-**, **-NR_f-C(=O)-R_e**, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_eR_d$, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each **R_b** where possible is optionally halogenated or substituted with 1 to 3 C₁₋₆ alkyl, hydroxyl, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m-, aryl or carboxyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ acyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxyC₁₋₆ alkyl, cyano-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₀₋₃alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₃₋₁₀cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ or $-(CH_2)_n-NR_eR_f$;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆alkyl, mono-or diC₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ acyl;

R_g is C₁₋₆ alkyl, wherein the C₁₋₆ alkyl is optionally partially or fully halogenated, C₂₋₆ alkenyl, carbocycle, C₁₋₆ alkoxy, carbocyclyl-C₁₋₆ alkoxy, carbocyclyl-C₁₋₆ alkyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl, hydroxyl, -(CH₂)_n-CO₂C₁₋₆ alkyl or oxo;

R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl(CH₂)₀₋₁, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, mono-or di-₁₋₆alkylamino(CH₂)₂₋₃N(R_e)-, aryl or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 3 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, hydroxyl, oxo, carboxyl, -C(O)NR_eR_f, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonyl or C₁₋₆ acylamino;

each **n, y** are independently 0-3;

each **m** is independently 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

Cyclic G is carbocycle-optionally substituted by one to two **R_g**;

In another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

X is nitrogen;

Ar₁ is carbocycle optionally substituted by one to three **R_a**;

Ar₂ is carbocycle or heteroaryl, each optionally substituted by one to three **R_b**;

R₁ is hydrogen;

R_a is C₁₋₃alkyl, C₁₋₃ alkoxy, di-C₁₋₆ alkylamino, methylsulfonyl, halogen, or cyano;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}alkyl$, nitro, $-SO_3H$, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylC(O)-, $-(CH_2)_n-NR_eR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1-}$, $R_3-S(O)_m-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1-}$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_eR_d$, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each **R_b** where possible is optionally halogenated or substituted with 1 to 3 C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ alkoxyacetyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m-, aryl or carboxyl;

R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl(CH₂)₀₋₁, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, mono-or di-C₁₋₆alkylamino(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₆alkyl)-, aryl or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 2 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, hydroxyl, oxo, carboxyl, $-C(O)NR_eR_f$, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkoxyacetyl or C₁₋₆ acylamino.

In a further embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

Ar₁ is phenyl is substituted by one to two **R_a**;

Ar₂ is phenyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrimidinyl, furanyl, thiazolyl or pyridyl, each optionally substituted by one to two **R_b**;

Cyclic G is cyclopropyl or cyclobutyl;

R_a is halogen;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-SO_3H$, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl C₁₋₃ alkoxy, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-3}alkyl$, $-(CH_2)_n-NR_eR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1-}$, $R_3-S(O)_2-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1-}$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-NR_eR_d$, or morpholinyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ acyl, cyano-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxyacetyl, C₁₋₃ alkoxyacetylC₃₋₆cycloalkyl, or $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$;

each R_e , R_f are independently hydrogen or C_{1-3} alkyl;

R_3 is hydrogen or C_{1-6} alkyl, each optionally substituted with one to two C_{1-6} alkoxy, or oxo.

In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl;

R_a is -F or -Cl;

R_b is -CH₃, carboxyl, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, cyclopropyl, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -CH₂-NR_cR_d, R_3 -S(O)_m-, R_3 -S(O)₂-NR_e-, R_3 -NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e, -C(O)NR_cR_d or morpholinyl;

each R_c , R_d are independently hydrogen, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, C_{1-4} alkoxy carbonyl, methoxycarbonyl- C_{1-2} alkyl-, methoxycarbonyl- C_3 cycloalkyl- or - (CH₂)-C(O)-NR_eR_f;

each R_e , R_f are independently hydrogen or -CH₃;

R_3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl each optionally substituted with one to two -OCH₃ or oxo.

In another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided in the broadest generic embodiment, and wherein

X is C- R_2 ;

Ar_1 is carbocycle optionally substituted by one to three R_a ;

Ar_2 is carbocycle or heteroaryl, each optionally substituted by one to three R_b ;

Cyclic G is carbocycle optionally substituted by one to two R_g ;

R₁ is hydrogen;

R₂ is hydrogen or **R_a**;

R_a is C₁₋₃alkyl, C₁₋₃ alkoxy, di-C₁₋₆ alkylamino, methylsulfonyl, halogen, or cyano;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}alkyl$, nitro, $-SO_3H$, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylC(O)-, $-(CH_2)_n-NR_eR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$, $R_3-S(O)_m-NR_e$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_eR_d$, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each **R_b** where possible is optionally halogenated or substituted with 1 to 3 C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m-, aryl or carboxyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ acyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxyC₁₋₆ alkyl, cyanoC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₀₋₃alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₃₋₁₀cycloalkyl, $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ or $-(CH_2)_n-NR_eR_f$;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆alkyl, mono-or diC₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ acyl;

R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl(CH₂)₀₋₁, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, mono-or di-C₁₋₆alkylamino(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₆alkyl)-, aryl or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 2 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, hydroxyl, oxo, carboxyl, $-C(O)NR_eR_f$, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonyl or C₁₋₆ acylamino.

In a further embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

Ar₁ is phenyl is substituted by one to two **R_a**;

Ar₂ is phenyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrimidinyl, furanyl, thiazolyl or pyridyl, each optionally substituted by one to two **R_b**;

Cyclic G is cyclopropyl or cyclobutyl;

R_a is C₁₋₃alkyl, methylsulfonyl, halogen, or cyano;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, -CF₃, -CN, -SO₃H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl C₁₋₃ alkoxy, -(CH₂)_n-CO₂C₁₋₃alkyl, -(CH₂)_n-NR_cR_d, **R₃**-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, **R₃**-S(O)₂-NR_e-, **R₃**-NR_e-S(O)₂(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e-, -(CH₂)_y-C(O)-NR_eR_d, or morpholinyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ acyl, cyano-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxycarbonylC₀₋₃alkyl, C₁₋₃ alkoxycarbonylC₃₋₆cycloalkyl, or -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen or C₁₋₃ alkyl;

R₃ is hydrogen or C₁₋₆alkyl, each optionally substituted with one to two C₁₋₆alkoxy, or oxo.

In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl;

R_a is -F or -Cl, methyl, methylsulfonyl or cyano;

R_b is -CH₃, carboxyl, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, cyclopropyl, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -(CH₂)-NR_cR_d, **R₃**-S(O)_m-, **R₃**-S(O)₂-NR_e-, **R₃**-NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e-, -C(O)NR_eR_d or morpholinyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl-C₁₋₂alkyl-, methoxycarbonyl-C₃cycloalkyl- or -(CH₂)-C(O)-NR_eR_f;

each R_e , R_f are independently hydrogen or $-CH_3$;

R_3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl each optionally substituted with one to two $-OCH_3$ or oxo.

In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) according to any one of the embodiments where applicable hereinabove and wherein

Cyclic G is cyclopropyl or cyclobutyl.

In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) as provided immediately above, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl.

In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) according to any one of the embodiments where applicable hereinabove and wherein

R_e , is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and R_d is C_{1-6} acyl, cyano- C_{1-6} alkyl-, C_{1-6} alkoxycarbonyl- C_{0-3} alkyl-, C_{1-6} alkoxycarbonyl C_{3-10} cycloalkyl, or $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$;

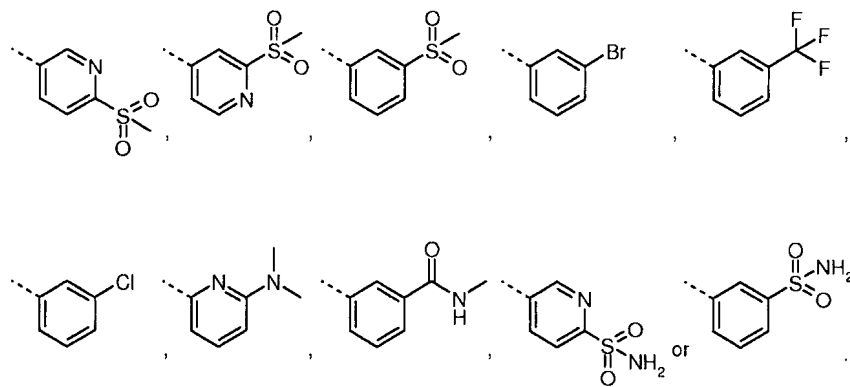
each R_e , R_f are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl.

In another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) according to any one of the embodiments where applicable hereinabove and wherein

Ar_2 is phenyl, pyrimidinyl, furanyl, thiazolyl or pyridyl, each optionally substituted by one or two R_b ;

R_b is $-SO_2Me$, $-I$, $-Br$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OMe$, $-NMe_2$, $-CONHMe$, $-SO_2NH_2$.

In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) according to any one of the embodiments where applicable hereinabove and wherein Ar₂ is



In a another embodiment of the invention there is provided a compound of the formula (I) according to any one of the embodiments where applicable hereinabove and wherein

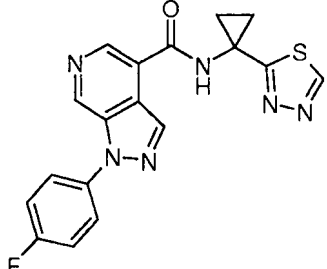
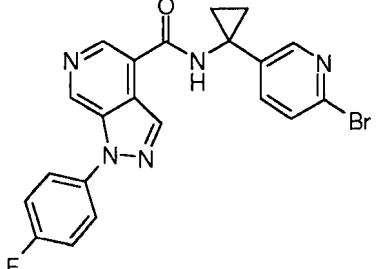
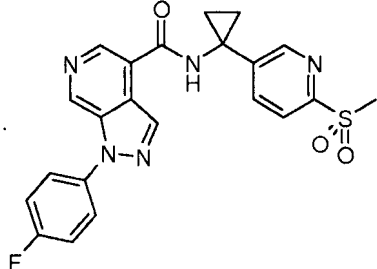
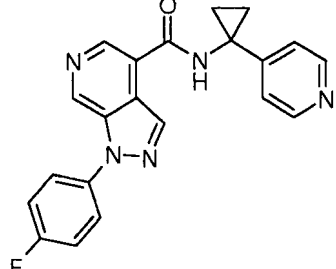
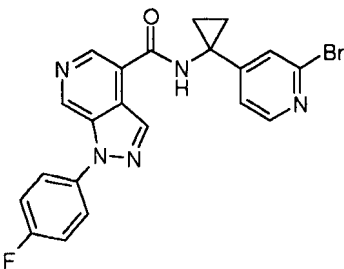
- R_g** is
- i) C₁₋₂ alkyl, -CF₃, C₂ alkenyl, phenyl, C₁₋₄ alkoxy, carbocyclylCH₂O-, carbocyclylCH₂-CH₂OH, hydroxyl, -CO₂C₁₋₄ alkyl or oxo;
 - or
 - ii) is methyl, vinyl, -CF₃, phenyl, -CH₂OH, or hydroxyl.

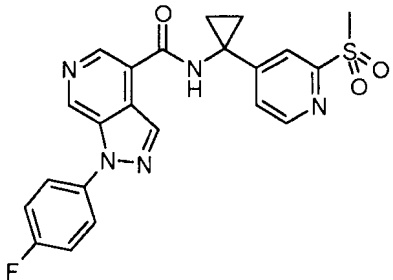
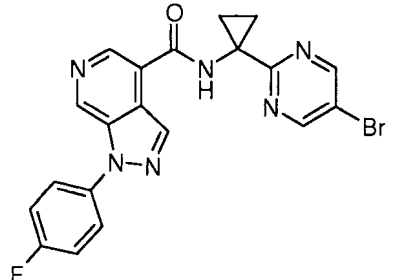
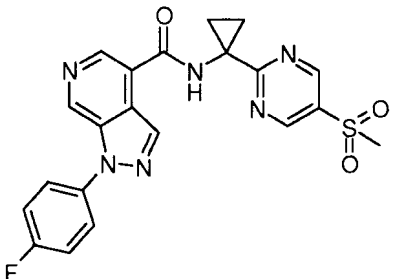
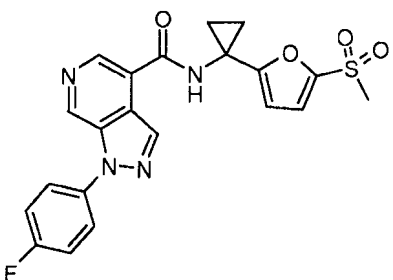
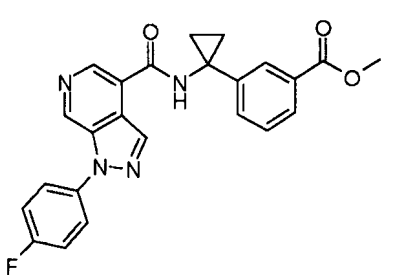
The following are representative compounds of the invention which can be made by the general synthetic schemes, the examples, and known methods in the art.

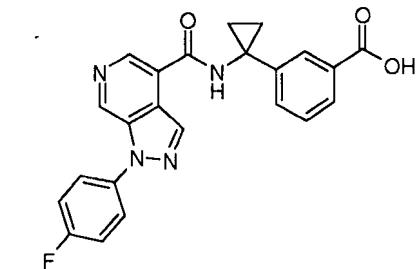
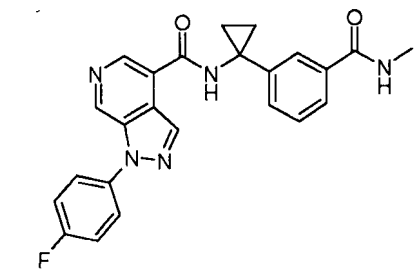
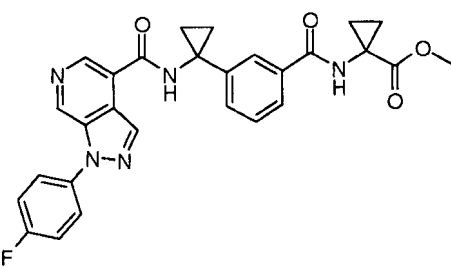
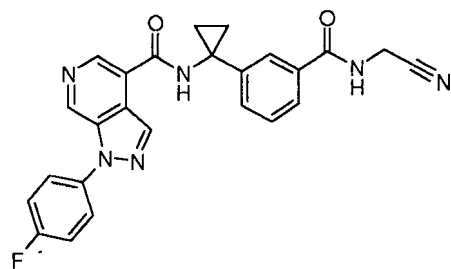
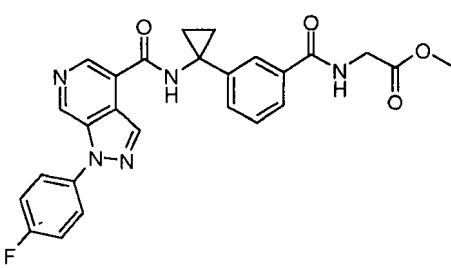
Table I

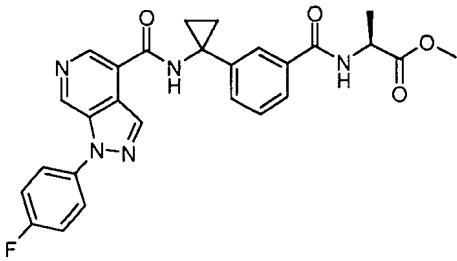
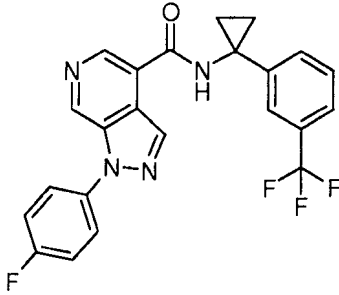
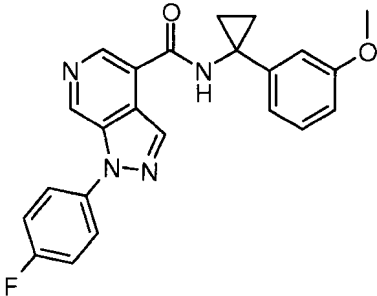
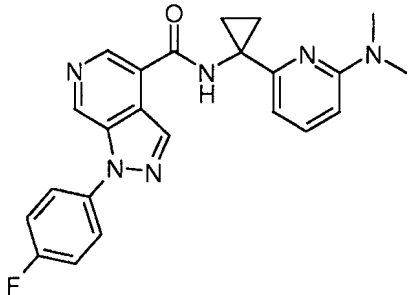
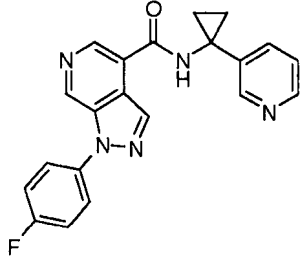
Structure	Name	HPLC-MS Data ^(a)	
		Observed Mass ^(b)	rt (min)

20

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-1,3,4-thiadiazol-2-yl-cyclopropyl)-amide	381.60	1.29
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	452.60; 454.60	1.75
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	452.67	1.39
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-pyridin-4-yl-cyclopropyl)-amide	374.71	1.15
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	452.66; 454.64	1.53

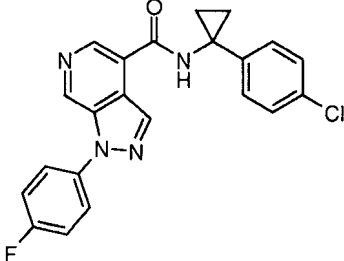
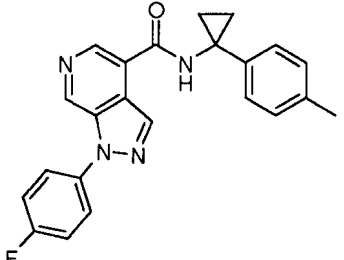
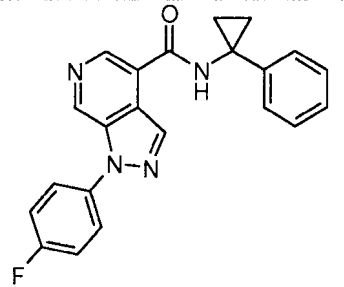
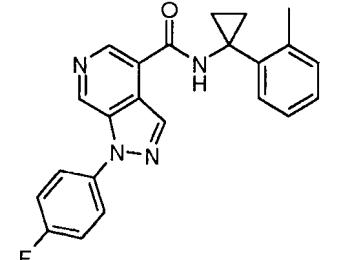
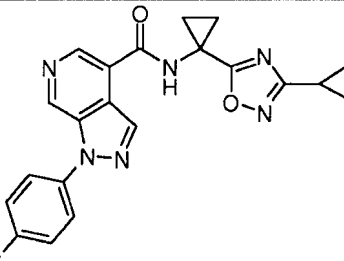
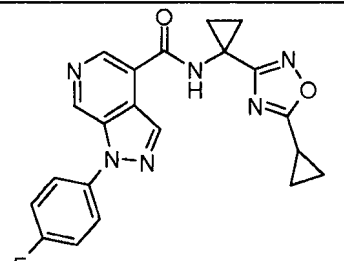
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	452.68	1.38
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	453.21; 455.37	1.54
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-methanesulfonyl-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	453.71	1.39
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropyl]-amide	441.13	1.46
	3-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester	431.22	1.61

	3-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoic acid	417.20	1.43
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	430.19	1.37
	1-[3-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoylamino]-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester	514.26	1.44
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(cyanomethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide	455.17	1.42
	[3-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoylamino]-acetic acid methyl ester	488.20	1.41

	(S)-2-[3-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester	502.27	1.47
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	441.07	1.07
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-amide	404.03	0.95
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-dimethylamino-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	417.27	0.7
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-4-carboxylic acid (1-pyridin-3-yl-cyclopropyl)-amide	374.14	0.56

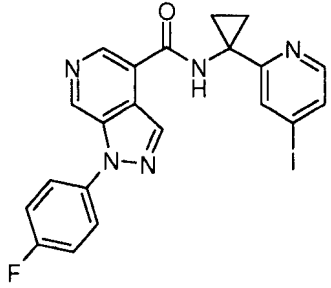
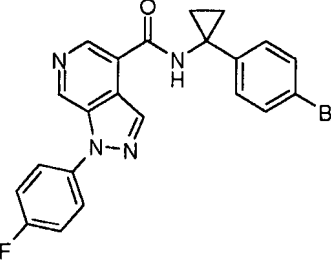
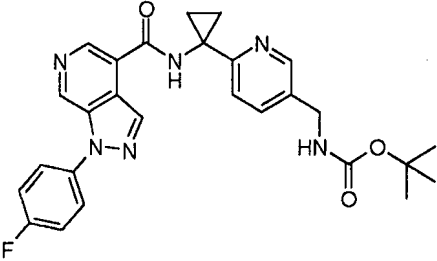
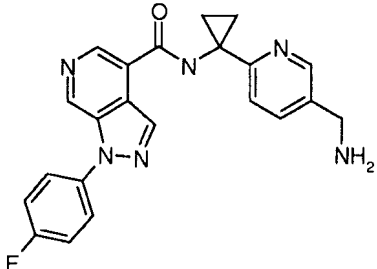
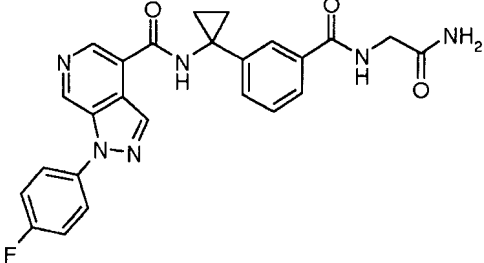
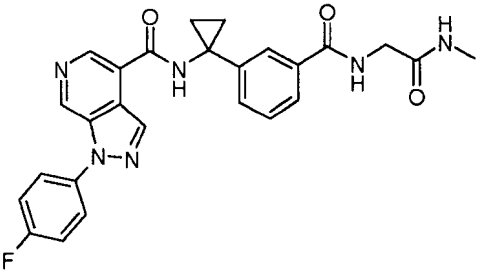
22

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-amide	403.99	0.94
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	391.02	0.97
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1- <i>m</i> -tolyl-cyclopropyl)-amide	387.10	1.01
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	407.20	1.03
	4-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoic acid	417.19	0.8
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	391.98	0.97

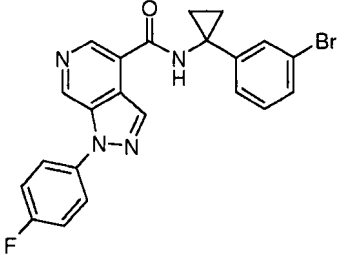
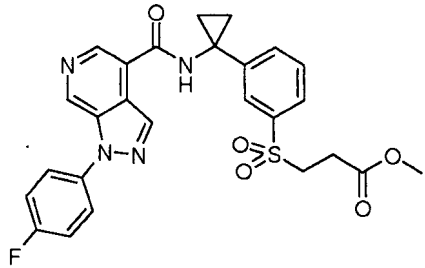
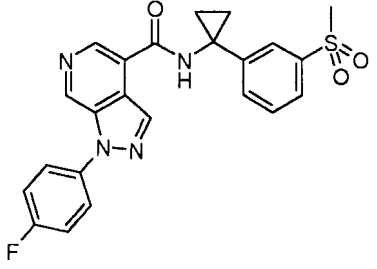
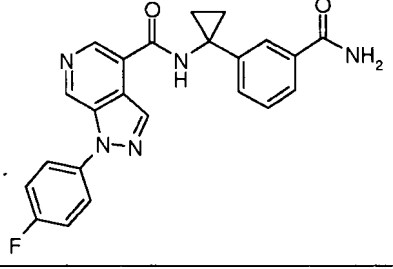
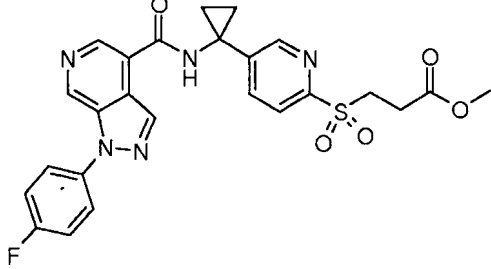
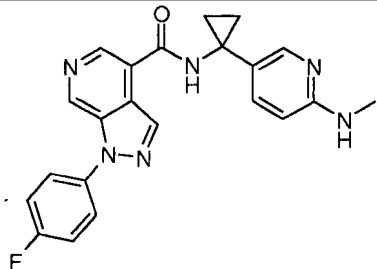
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-chloro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	407.13	1.04
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1- <i>p</i> -tolyl-cyclopropyl)-amide	387.50	1.02
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide	373.97	0.95
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1- <i>o</i> -tolyl-cyclopropyl)-amide	388.27	1.02
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amide	404.93	0.89
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-amide	405.11	0.86

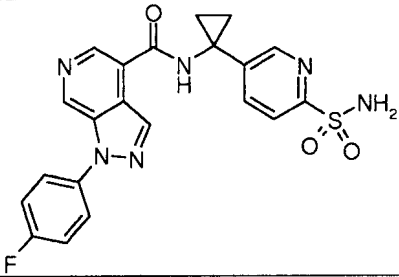
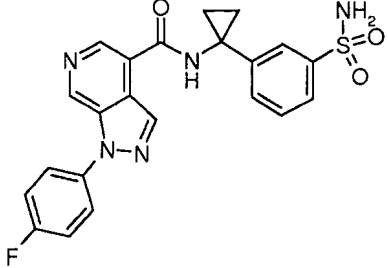
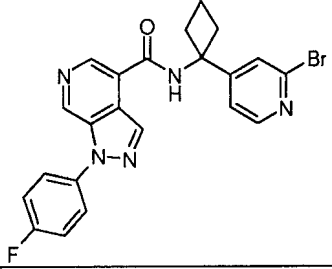
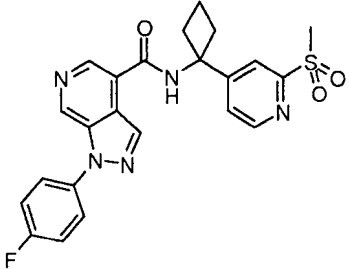
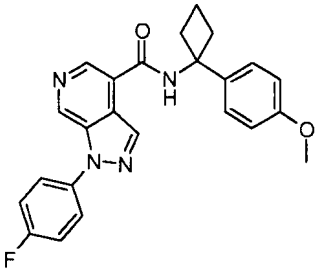
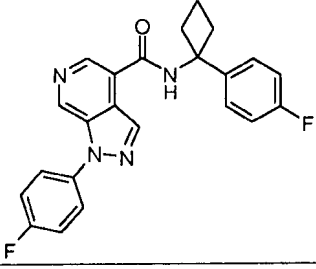
23

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-cyclopropyl]-amide	394.15	0.84
	[2-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-pyridin-4-ylmethyl]-carbamic acid <i>tert</i> -butyl ester	503.30	0.83
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-aminomethyl-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	403.17	0.51
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	404.20	0.58
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-chloro-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	408.13	0.92
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	452.10; 454.07	0.97

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-iodo-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	500.12	0.96
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-bromo-phenyl)-cyclopropyl]-amide	451.10; 453.06	1.06
	[6-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-pyridin-3-ylmethyl]-carbamic acid <i>tert</i> -butyl ester	503.31	0.88
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-aminomethyl-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	403.18	0.53
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(carbamoylmethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide	473.23	1.25
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(methylcarbamoylmethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide	487.24	1.28

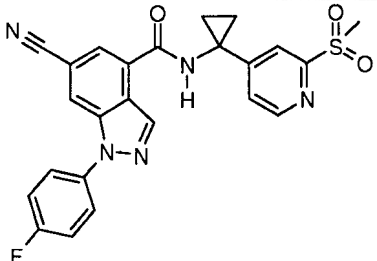
2*

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-bromo-phenyl)-cyclopropyl]-amide	451.10; 452.99	1.68
	3-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzenesulfonyl]-propionic acid methyl ester	523.21	1.50
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	451.24	1.45
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-carbamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	416.23	1.33
	3-[5-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-pyridine-2-sulfonyl]-propionic acid methyl ester	524.23	1.40
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	403.21	1.24

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-sulfamoyl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	453.13	1.33
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-sulfamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	452.22	1.39
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-amide	466.14; 468.08	1.61
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-amide	466.14	1.43
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-cyclobutyl]-amide	417.58	1.02
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyl]-amide	405.09	1.05

29

	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	459.21	1.27
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	451.16	1.50
	1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[6-(acetyl-methyl-amino)-pyridin-3-yl]-cyclopropyl}-amide	445.24	1.46
	6-Bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	529.07; 531.06	1.63
	1-(4-Fluoro-phenyl)-6-iodo-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	577.08	1.65
	1-(4-Fluoro-phenyl)-6-methanesulfonyl-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	529.15	1.47

	6-Cyano-1-(4-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	476.15	1.53
---	---	--------	------

^(a) See Synthetic Example Section for HPLC-MS methods.

^(b) Observed $[M+H]^+$ is reported for all compounds. For bromine containing compounds, the observed $[M+H]^+$ for two bromine isotopes (i.e., ⁷⁹Br and ⁸¹Br) are reported.

or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

For all compounds disclosed hereinabove in this application, in the event the nomenclature is in conflict with the structure, it shall be understood that the compound is defined by the structure.

The invention also relates to pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of the invention, or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof, optionally combined with conventional excipients and/or carriers.

Compounds of the invention also include their isotopically-labelled forms. An isotopically-labelled form of an active agent of a combination of the present invention is identical to said active agent but for the fact that one or more atoms of said active agent have been replaced by an atom or atoms having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number of said atom which is usually found in nature. Examples of isotopes which are readily available commercially and which can be incorporated into an active agent of a combination of the present invention in accordance with well established procedures, include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, *e.g.*, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, and ³⁶Cl, respectively. An active agent of a combination of the present invention, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either which contains one or more of the above-mentioned isotopes and/or other isotopes of other atoms is contemplated to be within the scope of the present invention.

The invention includes the use of any compounds of described above containing one or more asymmetric carbon atoms may occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Isomers shall be defined as being enantiomers and diastereomers. All such isomeric forms of these compounds are expressly included in the present invention. Each stereogenic carbon may be in the R or S configuration, or a combination of configurations.

Some of the compounds of the invention can exist in more than one tautomeric form. The invention includes methods using all such tautomers.

All terms as used herein in this specification, unless otherwise stated, shall be understood in their ordinary meaning as known in the art. For example, "C₁₋₄ alkoxy" is a C₁₋₄ alkyl with a terminal oxygen, such as methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy. All alkyl, alkenyl and alkynyl groups shall be understood as being branched or unbranched where structurally possible and unless otherwise specified. Other more specific definitions are as follows:

Carbocycles include hydrocarbon rings containing from three to twelve carbon atoms. These carbocycles may be either aromatic or non-aromatic ring systems. The non-aromatic ring systems may be mono- or polyunsaturated. Preferred carbocycles include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptanyl, cycloheptenyl, phenyl, indanyl, indenyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, naphthyl, decahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl. Certain terms for cycloalkyl such as cyclobutanyl and cyclobutyl shall be used interchangeably.

The term "heterocycle" refers to a stable nonaromatic 4-8 membered (but preferably, 4 or 6 membered) monocyclic or nonaromatic 8-11 membered bicyclic or spirocyclic heterocycle radical which may be either saturated or unsaturated. Each heterocycle consists of carbon atoms and one or more, preferably from 1 to 4 heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen and sulfur. The heterocycle may be attached by any atom of the cycle, which results in the creation of a stable structure.

The term “heteroaryl” shall be understood to mean an aromatic 5-8 membered monocyclic or 8-11 membered bicyclic ring containing 1-4 heteroatoms such as N, O and S.

Unless otherwise stated, heterocycles and heteroaryl include but are not limited to, for example furanyl, pyranal, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, tetrahydropyranal, dioxanyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranal, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, thienyl, thiadiazolyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholinyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, purinyl, quinolinyl, dihydro-2*H*-quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyll, indazolyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranal, benzopyranal and benzodioxolyl.

The term “heteroatom” as used herein shall be understood to mean atoms other than carbon such as O, N, S and P.

In all alkyl groups or carbon chains one or more carbon atoms can be optionally replaced by heteroatoms: O, S or N, it shall be understood that if N is not substituted then it is NH, it shall also be understood that the heteroatoms may replace either terminal carbon atoms or internal carbon atoms within a branched or unbranched carbon chain. Such groups can be substituted as herein above described by groups such as oxo to result in definitions such as but not limited to: alkoxy carbonyl, acyl, amido and thioxo.

The term “aryl” as used herein shall be understood to mean aromatic carbocycle or heteroaryl as defined herein. Each aryl or heteroaryl unless otherwise specified includes its partially or fully hydrogenated derivative. For example, quinolinyl may include decahydroquinolinyl and tetrahydroquinolinyl, naphthyl may include its hydrogenated derivatives such as tetrahydronaphthyl. Other partially or fully hydrogenated derivatives of the aryl and heteroaryl compounds described herein will be apparent to one of ordinary skill in the art.

As used herein, “nitrogen” and “sulfur” include any oxidized form of nitrogen and sulfur and the quaternized form of any basic nitrogen. For example, for an -S-C₁₋₆ alkyl radical, unless otherwise specified, this shall be understood to include -S(O)-C₁₋₆

alkyl and -S(O)₂-C₁₋₆ alkyl.

The term "alkyl" refers to a saturated aliphatic radical containing from one to ten carbon atoms or a mono- or polyunsaturated aliphatic hydrocarbon radical containing from two to twelve carbon atoms. A mono- or polyunsaturated aliphatic hydrocarbon radical must contain at least one double or triple bond, respectively. "Alkyl" refers to both branched and unbranched alkyl groups. It should be understood that any combination term using an "alk" or "alkyl" prefix refers to analogs according to the above definition of "alkyl". For example, terms such as "alkoxy", "alkythio" refer to alkyl groups linked to a second group via an oxygen or sulfur atom. "Alkanoyl" refers to an alkyl group linked to a carbonyl group (C=O).

The term "halogen" as used in the present specification shall be understood to mean bromine, chlorine, fluorine or iodine, preferably fluorine. The definitions "halogenated", "partially or fully halogenated"; partially or fully fluorinated; "substituted by one or more halogen atoms", includes for example, mono, di or tri halo derivatives on one or more carbon atoms. For alkyl, a nonlimiting example would be -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

Each alkyl, carbocycle, heterocycle or heteroaryl, or the analogs thereof, described herein shall be understood to be optionally partially or fully halogenated.

The compounds of the invention are only those which are contemplated to be 'chemically stable' as will be appreciated by those skilled in the art. For example, a compound which would have a 'dangling valency', or a 'carbanion' are not compounds contemplated by the inventive methods disclosed herein.

The invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I). A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any pharmaceutically acceptable salt or ester, or any other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound useful for the invention, or a pharmacologically active metabolite or pharmacologically active residue thereof. A pharmacologically active metabolite shall be understood to mean any compound of the invention capable of being

metabolized enzymatically or chemically. This includes, for example, hydroxylated or oxidized derivative compounds of the invention.

Pharmaceutically acceptable salts include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycolic, lactic, salicylic, succinic, toluene-p-sulfuric, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalene-2-sulfuric and benzenesulfonic acids. Other acids, such as oxalic acid, while not themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal (*e.g.*, sodium), alkaline earth metal (*e.g.*, magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄ alkyl)₄⁺ salts.

In addition, within the scope of the invention is use of prodrugs of compounds of the invention. Prodrugs include those compounds that, upon simple chemical transformation, are modified to produce compounds of the invention. Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a prodrug is administered to a patient, the prodrug may be transformed into a compound disclosed hereinabove, thereby imparting the desired pharmacological effect.

The compounds of formula I may be made using the general synthetic methods described below, which also constitute part of the invention.

GENERAL SYNTHETIC METHODS

The invention additionally provides for methods for making compounds of formula I. The compounds of the invention may be prepared by the general methods and examples presented below, and methods known to those of ordinary skill in the art and reported in the chemical literature.

28

Unless otherwise specified, solvents, temperatures, pressures, and other reaction conditions may be readily selected by one of ordinary skill in the art. Specific procedures are provided in the Synthetic Examples section.

Aryl- or heteroaryl-cycloalkylamine intermediates are either commercially available, prepared according to the general procedures or references described below (hereby incorporated by reference in their entirety), or may be prepared by one skilled in the art using methods described in the chemical literature.

Aryl- or heteroaryl-cyclopropylamine may be synthesized *via* titanium alkoxide-mediated reductive cyclopropanation of the corresponding aryl or heteroaryl nitriles with Grignard reagents (Szymoniak, J. *et al. J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965, and Bertus, P. *et al. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7133) or with zinc reagents (de Meijere, A. *et al. Org. Lett.* 5, **2003**, 753). Alternatively, aryl-cyclopropylamines may be synthesized from aryl nitriles or aryl esters *via* cycloalkylation (*e.g.*, Jonczyk, A. *et al. Org. Prep. Proc.* 27, **1995**, 355), followed by conversion of the nitrile or ester group to a carboxylic acid, Curtius rearrangement of the resulting carboxylic acid to a carbamic ester (*e.g.*, Hanano, T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, **2000**, 881), and deprotection of the resulting carbamic ester.

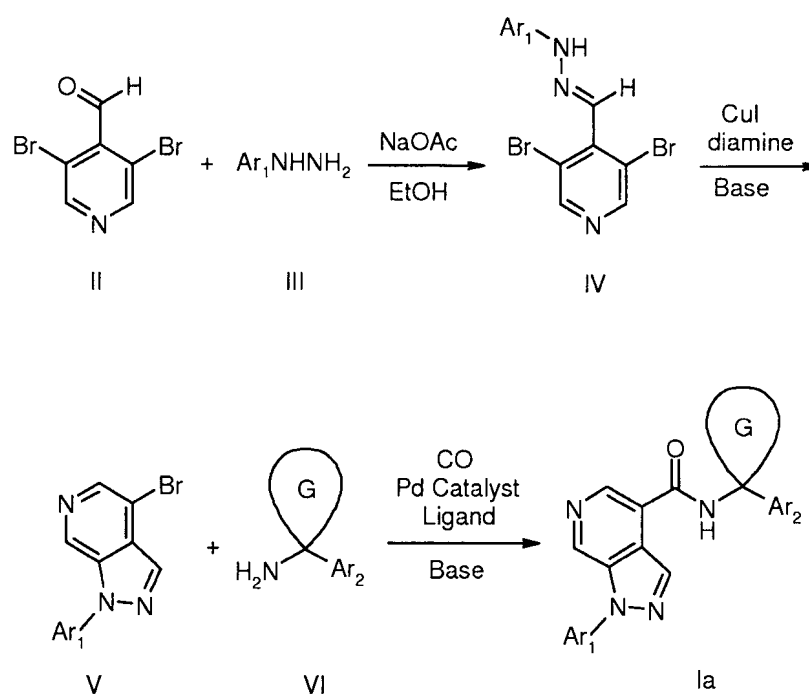
Amide bond formations may be carried out by standard coupling conditions well-known in the art (*e.g.*, Bodanszky, M. The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, **1984**, which is hereby incorporated by reference in its entirety), such as reacting a carboxylic acid and an amine in the presence of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) and 1-hydroxybenzotriazole. Reaction progress may be monitored by conventional methods such as thin layer chromatography (TLC). Intermediates and products may be purified by methods known in the art, including column chromatography, HPLC or recrystallization.

The methods described below and in the Synthetic Examples section may be used to prepare compounds of formula Ia (*i.e.*, compounds of formula I wherein X is nitrogen, Schemes I, II and III), and compounds of formula Ib (*i.e.*, compounds of formula I wherein X is C-R₂, Schemes IV and V). In the schemes below, Ar₁, Ar₂, cyclic G, X,

R₁ and R₂, shall have the meanings defined in the detailed description of compounds of formula I.

Compounds of formula Ia may be prepared according to Schemes I-III.

Scheme I

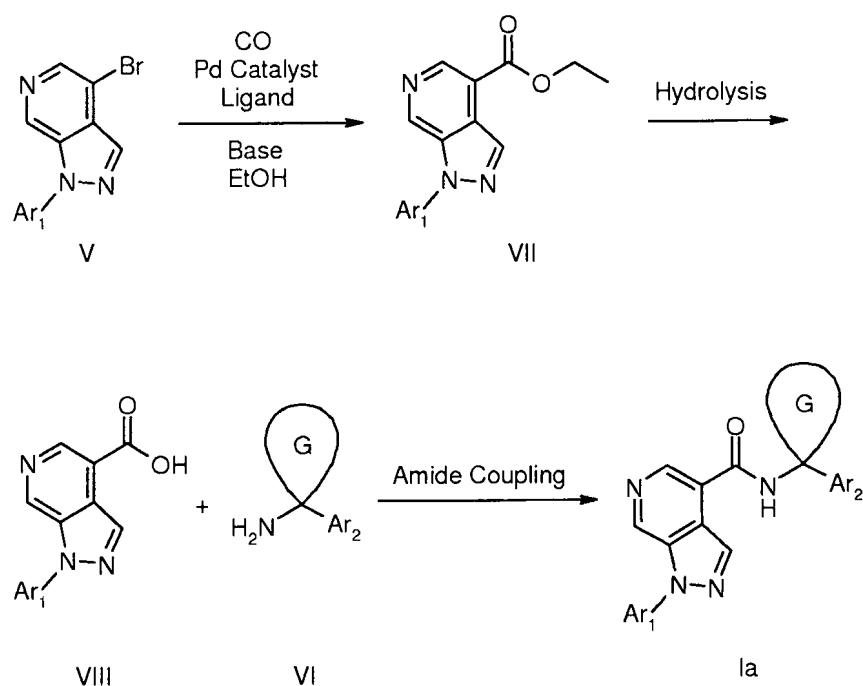


As illustrated in Scheme I, a suitable hydrazine of the formula III (free base or a suitable salt form such as a hydrochloride salt) bearing Ar₁ may be reacted with 3,5-dibromo-4-pyridinecarboxaldehyde II in the presence of sodium acetate and in a suitable solvent such as EtOH to provide the hydrazone of formula IV. Compound of formula IV may be cyclized in the presence of suitable reagents such as a diamine ligand (e.g., *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine), a copper salt (e.g., CuI), a base (e.g., K₂CO₃), and a solvent (e.g., *N*-methyl-2-pyrrolidinone) to provide the compound of formula V. The bromo-azaindazole V may be heated in a sealed pressure vessel with a suitable amine of formula VI in the presence of suitable cross coupling reagents such as a Pd catalyst (e.g., Pd(PhCN)₂Cl₂), a ligand [e.g., 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf)], a base (e.g., Et₃N), and a solvent (e.g.,

29

toluene), under an atmosphere of CO that is pressurized (preferably at about 15 bars) to afford the desired compound of formula Ia.

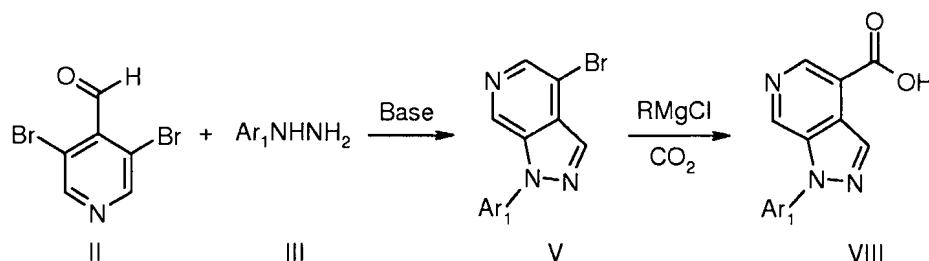
Scheme II



Alternatively, compounds of formula Ia may be synthesized according to the general procedure illustrated in Scheme II. Bromo-azaindazole of formula V may be heated under pressurized CO atmosphere, in the presence of a suitable Pd catalyst, ligand and base as described above in absolute ethanol to provide the ethyl ester of formula VII, which may be hydrolyzed with a suitable hydroxide base (e.g., KOH) in a suitable solvent system such as aqueous methanol to afford the carboxylic acid of formula VIII. Carboxylic acid VIII may be reacted with a suitable amine of formula VI under amide coupling conditions well known in the art. For example, acid VIII may be treated with a suitable activating reagent such as thionyl chloride, oxalyl chloride, (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphate (PyBOP), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), or *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) in the presence of a suitable amine of formula VI, a suitable base (e.g.,

triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine) in a suitable solvent (e.g., dimethylformamide or *N*-methylpyrrolidinone) to provide the desired compound of formula Ia.

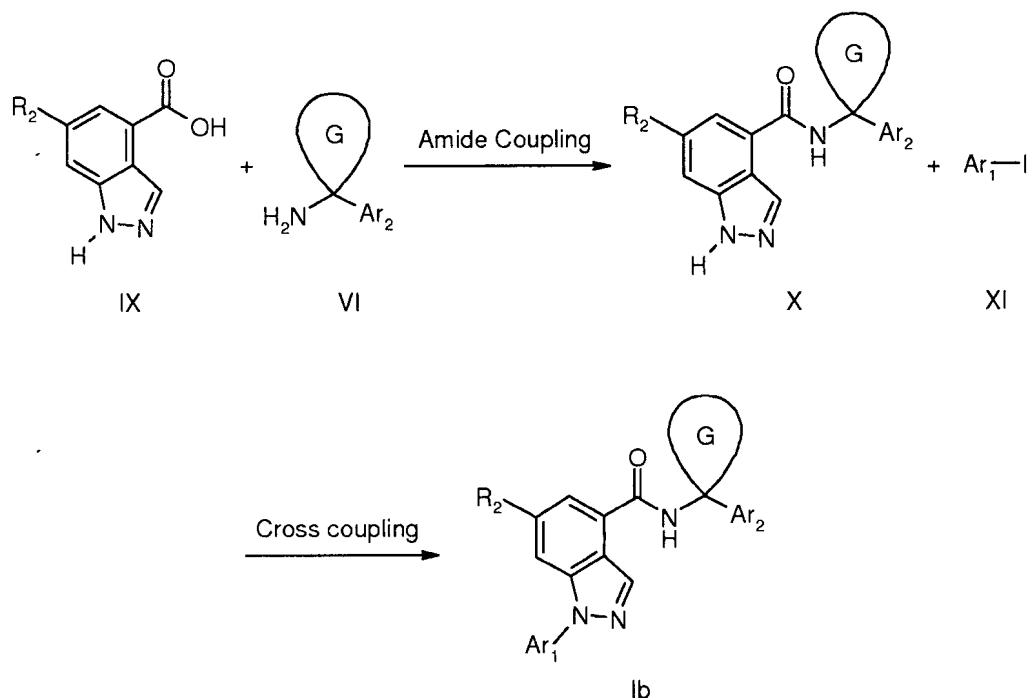
Scheme III



Alternatively, the carboxylic acid of formula VIII may be prepared according to the synthesis sequence shown in Scheme III. A compound of the formula II may be reacted with a suitable hydrazine of the formula III (free base or a suitable salt form such as a hydrochloride salt) using a polar aprotic solvent (e.g., NMP, DMF, DMAC, or DMPU) in the presence of a base (e.g., aqueous KOH, aqueous NaOH, aqueous LiOH, aqueous CsOH, NaOMe, NaOEt, KOt-Bu or KOt-amyl), at a suitable temperature (preferably at about 80°C) to provide the compound of formula V. Bromo-azaindazole V may be reacted with a suitable Grignard reagent (e.g., R-MgCl where R may be chosen from isopropyl, n-butyl, sec-butyl and cyclohexyl), and CO₂ in a suitable polar aprotic solvent such as THF, MTBE, Et₂O, DME or dioxane, at a suitable reaction temperature (preferably at about -20°C) to afford the carboxylic acid of formula VIII, which may be converted to compounds of formula Ia as described above.

Compounds of formula Ib may be prepared as shown in Schemes IV and V. In these schemes, Ar₁, Ar₂, G, X, R₁ and R₂, shall have the meanings defined in the detailed description of compounds of formula I.

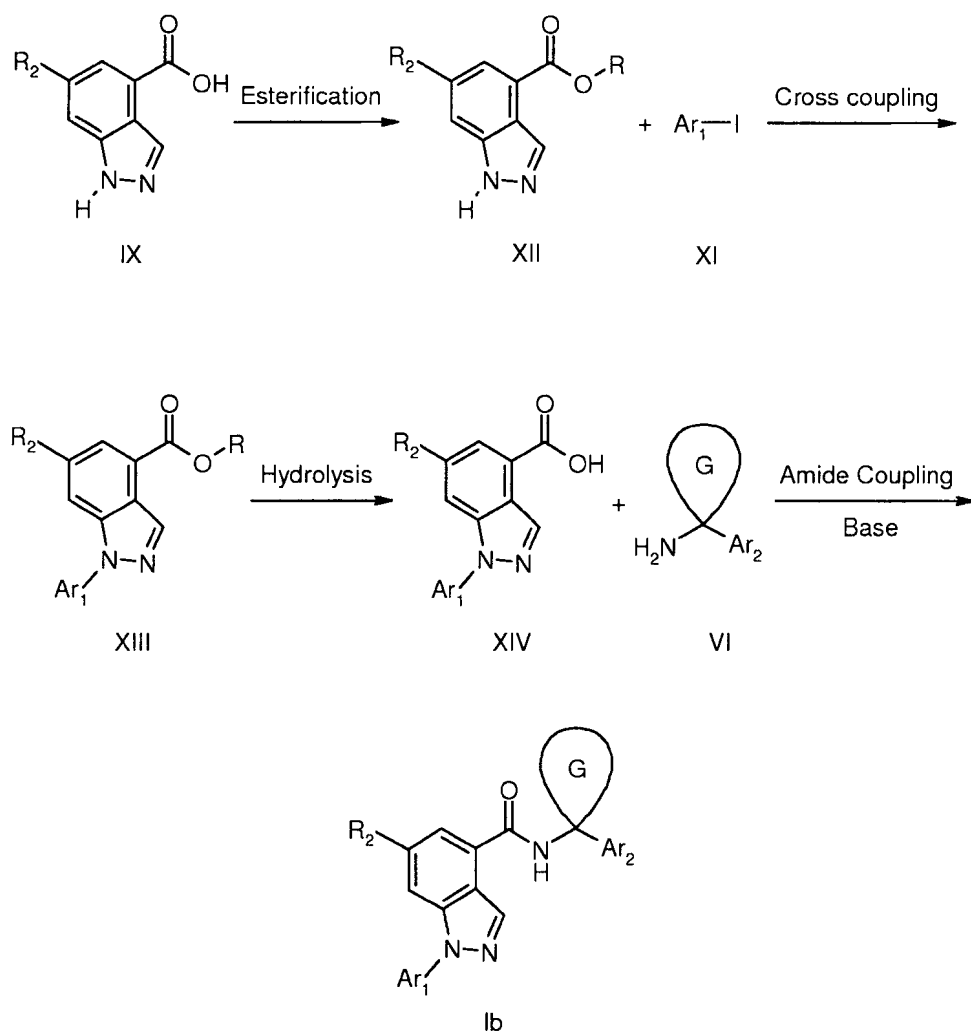
Scheme IV



As depicted in Scheme IV, an indazole-4-carboxylic acid of formula IX may be coupled to a suitable amine of formula VI using amide bond coupling conditions well known in the art such as those described above. The resultant indazole-4-carboxamide may be reacted with a suitable aryl halide of formula XI under cross coupling conditions that are known in the chemical literature such as heating at a suitable temperature (preferably at about 120°C), in the presence of suitable reagents such as a catalyst (e.g., CuI), a base (e.g., K₂CO₃), and a ligand (e.g., racemic *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine), in a suitable solvent (e.g., DMF) to provide the compound of formula Ib.

Alternatively, compounds of formula Ib may be synthesized as illustrated in Scheme V.

Scheme V



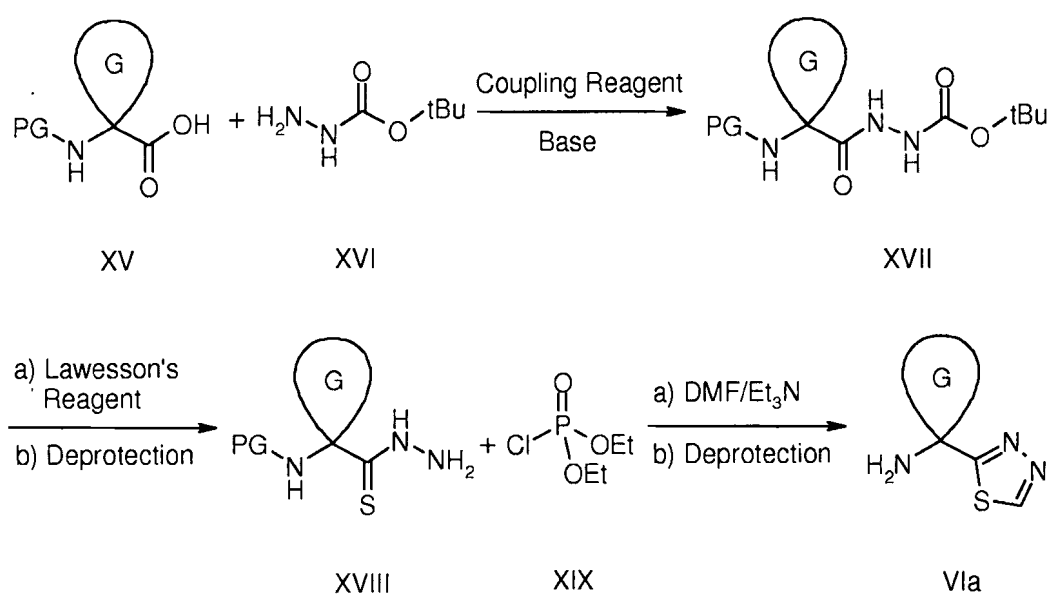
An indazole-4-carboxylic acid of formula IX may be transformed to its corresponding carboxylic ester of formula XII using esterification conditions well known in the art such as treatment with trimethylsilyl diazomethane in a suitable solvent system (e.g., methanol and toluene). Ester XII may be reacted with a suitable aryl halide of formula XI under cross coupling conditions described above to provide the indazole-4-carboxylic ester of formula XIII, which may be converted to the acid of formula XIV under standard hydrolysis conditions such as treatment with a suitable base (e.g., NaOH) in a suitable aqueous solvent system (e.g., water and methanol). As previously described, the acid of formula XIV may be converted to the compound of formula Ib by reaction with amine VI under amide coupling conditions known in the art.

Compounds of formula I prepared by the above methods may be further converted to additional compounds of formula I by methods known in the art and exemplified in the Synthetic Examples section below.

The methods described below (i.e., Schemes VI-IX) and in the Synthetic Examples section may be used to prepare intermediates VI, which may be used in the preparation of compounds of formula I. In the schemes below, cyclic G, Ar₂ and R_b shall have the meanings defined in the detailed description of compounds of formula I.

Intermediates of formula VIa (i.e., intermediate of formula VI wherein Ar₂ is a 1,3,4-thiadiazole) may be prepared according to Scheme VI.

Scheme VI

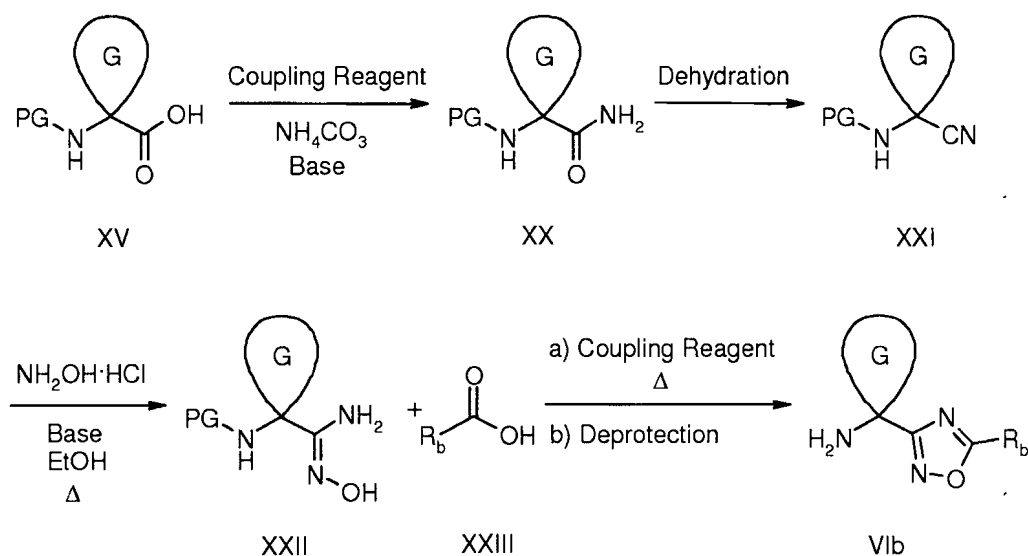


As illustrated in Scheme VI, an amino acid of the formula XV wherein PG is a suitable protecting group (e.g., Cbz) may be coupled with Boc-protected hydrazine XVI using amide bond coupling conditions well-known in the art such as those described above to provide a Boc-protected hydrazide XVII. A compound of formula XVII may be reacted with Lawesson's Reagent in the presence of a suitable solvent

such as toluene and at a suitable temperature (e.g., at about 90°C) to provide the corresponding Boc-protected thiohydrazide, which may be deprotected using a suitable acid such as 4N HCl in dioxane to provide the appropriate salt form (e.g., a hydrochloride salt) of thiohydrazide XVIII. A compound of formula XVIII may be reacted with DMF in the presence of a suitable reagent such as diethyl chlorophosphate XIX and a suitable base (e.g., Et₃N) to provide the corresponding 1,3,4-thiadiazole, which may be *N*-deprotected with a suitable reagent (e.g., 48% HBr in acetic acid) to afford an intermediate of formula VIa.

Additionally, intermediates of formula VIb (i.e., intermediate of formula VI wherein Ar₂ is a 1,2,4-oxadiazole) may be prepared according to Scheme VII.

Scheme VII



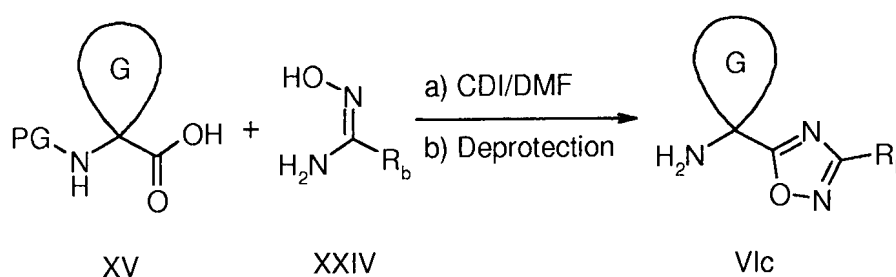
As shown in Scheme VII, a suitably protected amino acid of the formula XV (i.e., PG is a suitable protecting group such as Cbz) may be converted to the corresponding amide XX using standard amide bond coupling conditions such as those described above, and in the presence of a suitable ammonium salt such as ammonium carbonate, a suitable base (e.g., Et₃N) and a suitable solvent (e.g., DMF). An amide of formula XX may be reacted with suitable dehydrating reagent such as cyanuric chloride, in the presence of a suitable solvent (e.g., DMF) and at a suitable temperature (e.g., at about 0°C to 30°C) to provide a nitrile of formula XXI. A compound XXI may be reacted

32

with hydroxylamine hydrochloride, in the presence of a suitable base such as potassium carbonate, in a suitable solvent (e.g., ethanol) and at a suitable temperature (e.g., at about 79°C) to provide a compound of formula XXII. An amidoxime XXII may be reacted with a suitable carboxylic acid of formula XXIII using an amide bond coupling reagent well-known in the art (e.g., CDI), in a suitable solvent (e.g., DMF), and under suitable conditions (e.g., heating at about 100°C) to afford the corresponding 1,2,4-oxadiazole derivative that may be *N*-deprotected as described above to furnish an intermediate of formula VIb.

Intermediates of formula VIc (i.e., intermediate of formula VI wherein Ar₂ is a different regioisomer of 1,2,4-oxadiazole) may be prepared according to Scheme VIII.

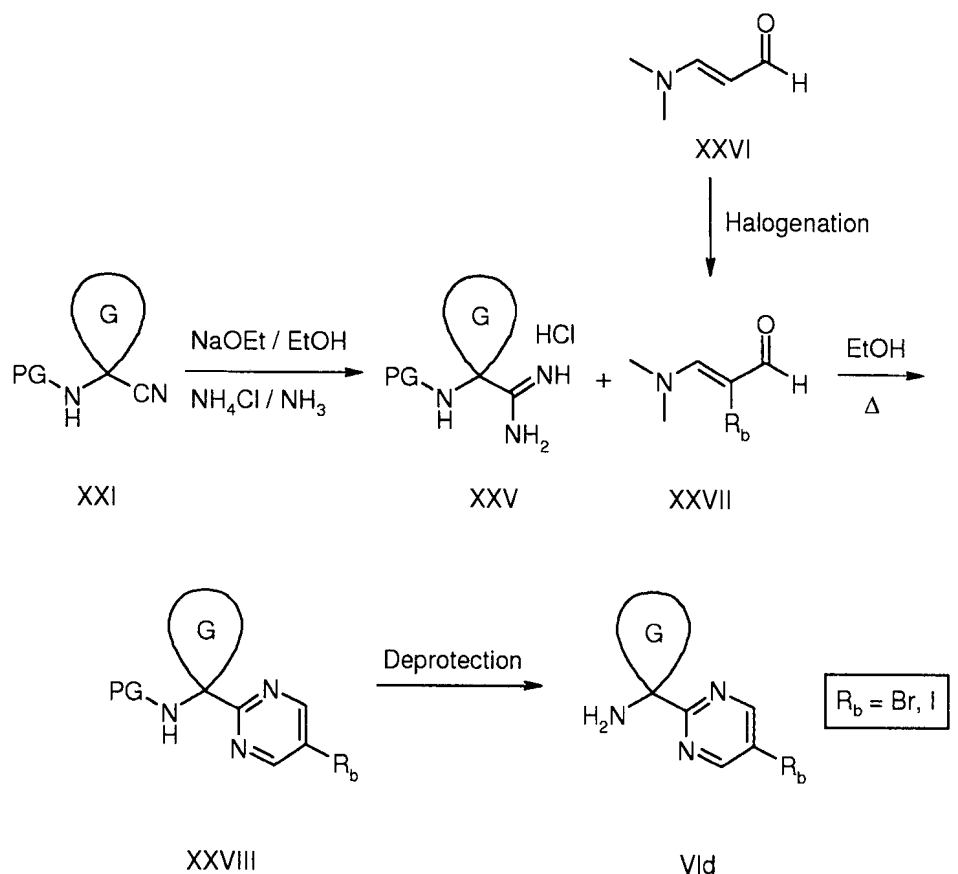
Scheme VIII



An amidoxime of formula XXIV may be prepared by the addition of hydroxylamine to the corresponding nitrile under suitable conditions as described above. As depicted in Scheme VIII, an amidoxime XXIV may be reacted with an amino acid of the formula XV wherein PG is a suitable protecting group (e.g., Boc) utilizing a suitable amide coupling reagent such as CDI, in a suitable solvent such as DMF, and under suitable conditions (e.g., heating at about 100°C) to provide the corresponding 1,2,4-oxadiazole, which may be *N*-deprotected under a suitable condition (e.g., reaction with a suitable acid such as 4N HCl in dioxane) to afford an intermediate of formula VIc.

Intermediates of formula VIId (i.e., intermediate of formula VI wherein Ar₂ is a pyrimidine) may be prepared according to Scheme IX.

Scheme IX

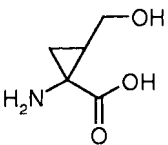
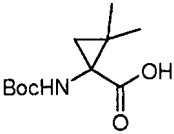
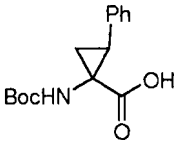
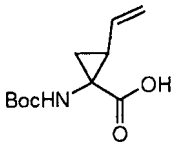
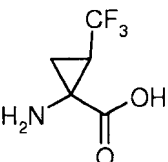
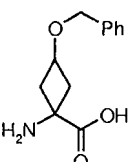
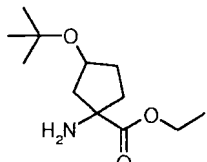
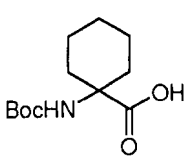
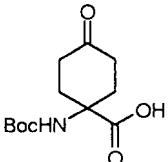
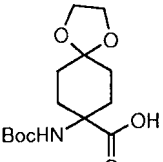
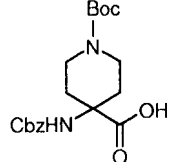
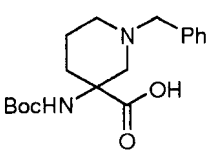
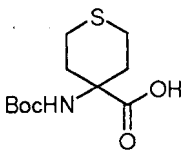
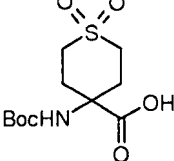
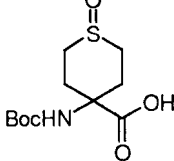
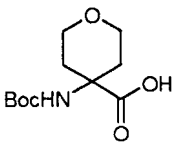


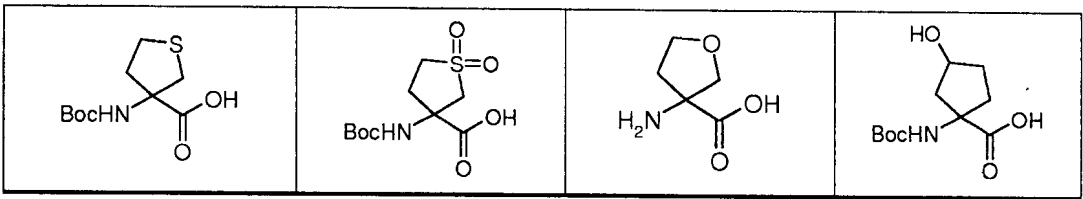
As illustrated in Scheme IX, a suitably protected amino carbonitrile of formula XXI wherein PG is a suitable protecting group such as Boc may be converted to the corresponding amidine hydrochloride XXV via reaction with suitable reagents such as sodium ethoxide in ethanol followed by treatment with ammonium chloride and ammonia. In a separate synthetic transformation, 3-dimethylaminopropenal XXVI may be halogenated with a suitable reagent (e.g., Br₂ and NIS) in a suitable solvent such as CHCl₃ to afford a 2-halogen-substituted 3-dimethylaminopropenal of formula XXVII (i.e., R_b is Br or I). Subsequently, an amidine hydrochloride XXV may be reacted with a compound of formula XXVII in a suitable solvent (e.g., EtOH) and at a suitable temperature (e.g., at about 80°C) to provide a pyrimidine of formula XXVIII. A compound XXVIII may be *N*-deprotected using conditions well-known in the art and as described above to afford an intermediate of formula VIId.

Suitably protected amino acid of the formula XV, which may be used in the synthesis of intermediates of formula VI are either commercially available, may be prepared according to the reference described below (hereby incorporated by reference in its entirety), or may be prepared by one skilled in the art using methods described in the chemical literature.

3-*tert*-butoxycarbonylamino-oxetane-3-carboxylic acid may be synthesized according to the procedure described in patent application WO 2009/070485 A1.

The following are examples of unnatural amino acids that are commercially available. These Examples are for the purpose of supporting embodiments of this invention, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way. Suitable protection of amino acids may be carried out by standard conditions well-known in the art (for a comprehensive list see, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley, New York, **1999**, which is hereby incorporated by reference in its entirety).



SYNTHETIC EXAMPLES

General Methods: All reactions were run at room temperature unless noted otherwise. All compounds were characterized by at least one of the following methods: ¹H NMR, HPLC, HPLC-MS, and melting point.

The reported MS data is for observed [M+H]⁺. For bromine containing compounds, the [M+H]⁺ is either reported for one or both of the bromine isotopes (i.e., ⁷⁹Br and ⁸¹Br).

Retention times (RT) are reported in Table I using one of the following methods:

HPLC Method	Time (min)	Mobile Phase		Flow (mL/min)	Column
		H ₂ O (0.1% FA)	CH ₃ CN (0.1% FA)		
A1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm cartridge
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
B1	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm cartridge
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
C1	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm cartridge
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D1	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5um 4.6x150mm
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	

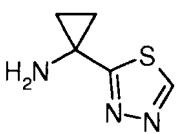
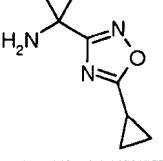
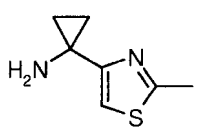
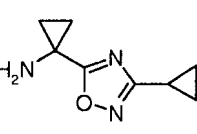
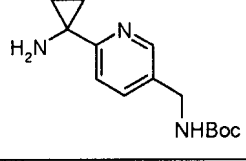
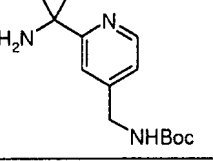
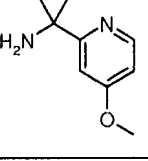
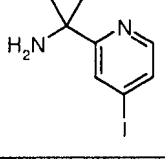
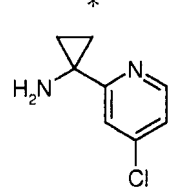
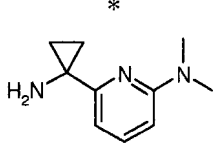
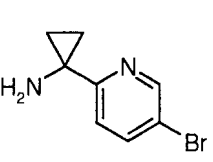
32

	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	
C2	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm cartridge
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D2	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB- C8 5um 4.6x150mm column
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	
A3	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3x50mm column
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
B3	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8um 3x50mm column
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
C3	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8um 3x50mm column
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
D3	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3x50mm column
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

HPLC Method	Time (min)	Mobile Phase		Flow (mL/min)	Column
		95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN (0.05% Formic Acid)	CH ₃ CN (0.05% Formic Acid)		
E	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um particle diameter
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	

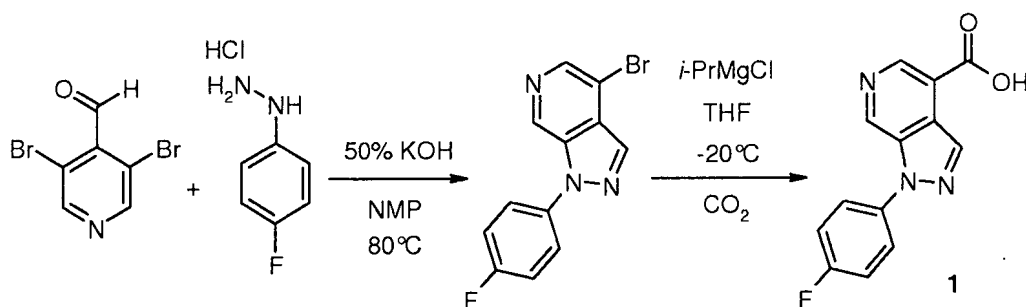
Synthesis of Intermediates

Syntheses of the following heteroaryl-cyclopropylamine intermediates or their corresponding salt forms are described in patent application WO 2009/070485 A1:

* Intermediate may be prepared using appropriate reagents and according to the procedure described in the reference for a related analog.

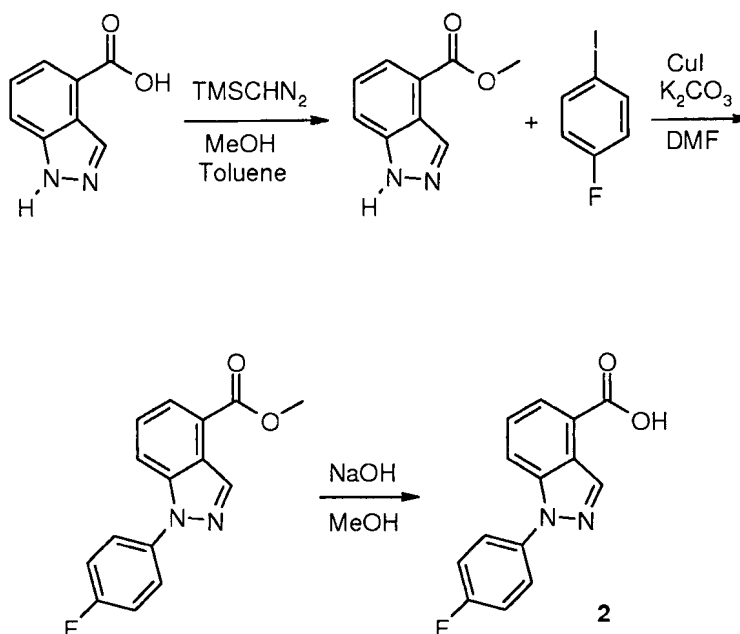
Example 1: Synthesis of 1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-4-carboxylic acid (1)



To a 1 L flask is charged 3,5-dibromopyridine-4-carboxaldehyde (50.0 g, 189 mmol, 1.0 eq) and 4-fluorophenylhydrazine hydrochloride (31.0 g, 191 mmol, 1.01 eq). NMP (250 mL) is charged, and the resulting slurry is stirred at ambient temperature for 2 hours. A solution of aqueous KOH is prepared from 85% KOH pellets (27.4 g, 415 mmol, 2.2 eq) and water (27.4 mL), and this KOH solution is charged to the reaction mixture. The batch is heated to 80°C and is held at this temperature for 30-60 minutes. Water (250 mL) is then charged at 80°C, and the resulting slurry is cooled to ambient temperature over 4-16 hours. The slurry is filtered, the solid is washed with water, and oven dried under vacuum to afford 4-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine as a solid.

To a 1 L flask is charged 4-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine (50.0 g, 171 mmol, 1 eq) and THF (300 mL). The slurry is cooled to -20°C. *i*-PrMgCl solution (128.2 mL, 256.4 mmol, 2.0 M in THF, 1.5 eq) is charged at a rate to keep the temperature below -10°C. The reaction is held at -10°C for 3 hours. CO₂ gas is bubbled into the reaction mixture until the temperature increase peak, and the temperature begins to drop. The temperature is adjusted to 22°C, and *i*-PrOAc (325 mL) is added. A solution of aqueous HCl is prepared from concentrated HCl (55 mL) and water (195 mL). About 10 mL of this HCl solution is charged to the reaction mixture to achieve pH 6-7. The mixture is then heated to 55°C, and the remaining ~240 mL of the HCl solution is charged. The reaction is cooled to ambient temperature over 1 hour, held at this temperature for 1 hour, and filtered. The solid is washed with water and *i*-PrOAc, oven dried under vacuum to afford the title compound as a solid.

Example 2: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid (2)



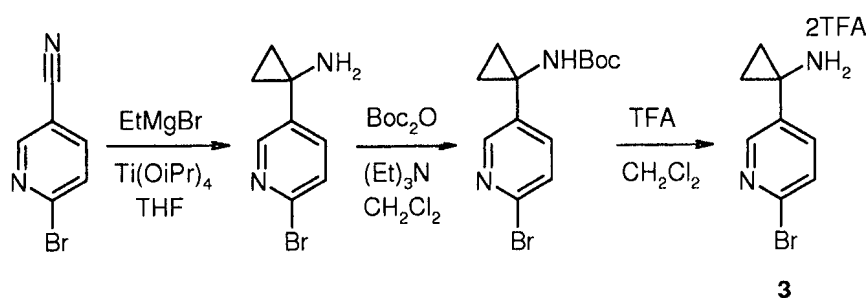
Indazole-4-carboxylic acid (2.00 g, 12.3 mmol) is suspended in methanol (20 mL) and toluene (30 mL) at room temperature. A solution of 2M trimethylsilyl diazomethane (12 mL, 24 mmol) in toluene is added slowly and the mixture is stirred at room temperature until the solution turned yellow. The reaction is quenched with concentrated acetic acid (5 mL) and the solvent is removed *in vacuo*. The residue is

purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-30% ethyl acetate in hexanes to afford 1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester.

A mixture of 1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester (5.0 g, 28 mmol), copper iodide (5.7 g, 3.0 mmol), potassium carbonate (4.15 g, 30.0 mmol) and 4-fluoriodobenzene (3.47 g, 30.0 mmol) is charged in a sealed tube at room temperature. The tube is evacuated, back-filled with argon and dimethylformamide (20 mL) is added followed by rac-trans-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (0.93 g, 6.5 mmol). The solution is stirred at 120°C for 3 hours, then cooled to room temperature and diluted with water (50 mL) and ethyl acetate (80 mL). The organic layer is separated, washed with brine (30 mL), and dried over sodium sulfate. The crude product is filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-30% ethyl acetate in hexanes to afford 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester.

To a stirred solution of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester (2.0 g, 7.4 mmol) in water (20 mL) and methanol (20 mL) is added a solution of 2N sodium hydroxide (10 mL). The solution is warmed at reflux for 1 hour. The solution is cooled to room temperature and acidified to pH 3-4 with 1N aqueous HCl. The mixture is filtered, and the resulting solid is washed with MeOH (30 mL) and dried to afford 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid.

Example 3: Synthesis of 1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropylamine bistrifluoroacetic acid salt (3)



An oven dried 2 L round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer is charged with anhydrous THF (750 mL) followed by Ti(O*i*-Pr)₄ (72.8 mL, 246 mmol) under Ar atmosphere. The solution is purged under Ar and heated to 50°C. 6-Bromopyridine-3-carbonitrile (30.0 g, 164 mmol) is added to the mixture followed by dropwise

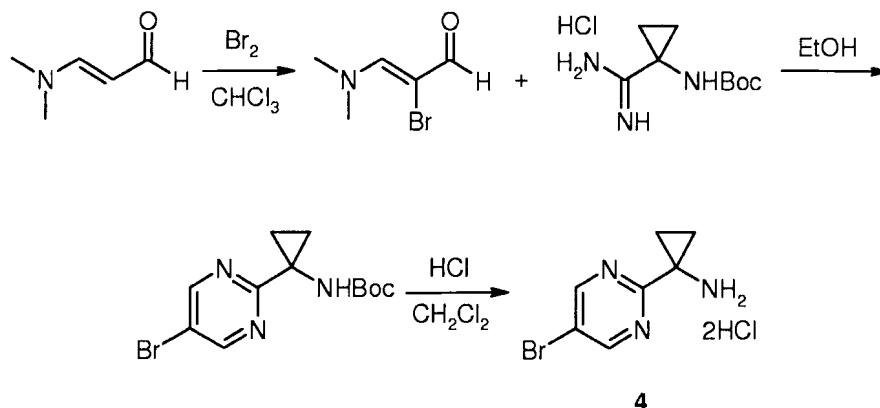
36

addition (over 40 minutes) of 1M solution of ethylmagnesium bromide in THF (410 mL, 410 mmol). The reaction is allowed to stir at 50°C. After 3 hours, the reaction mixture is cooled to room temperature and a 3M aqueous solution of HCl (approx 350 mL) is added. The mixture is transferred to a separatory funnel and is washed with ethyl ether (3 x 500 mL). The aqueous layer is allowed to stand overnight. The aqueous layer is then basified to pH 10 with 2M aqueous solution of NaOH. The solution is diluted with EtOAc (500 mL) and the resulting solution is vigorously stirred for 5 minutes. The solution is allowed to stand while the layers slowly separated. The organic layer is decanted and the same extraction process is repeated twice. The organic layers are combined, washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to yield an oil. The crude oil is purified by silica gel chromatography using a gradient of 0-10% MeOH in CH₂Cl₂ to afford 1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropylamine as an oil, which slowly crystallizes (ES+ *m/z* 213.3, 215.3).

1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropylamine (1.16 g, 4.60 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL). Et₃N (0.78 mL, 5.6 mmol) and Boc₂O (1.11 g, 5.10 mmol) are added sequentially and the reaction is stirred at room temperature. After 20 hours, the reaction is diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and water (20 mL) and the layers are separated. The aqueous layer is extracted with CH₂Cl₂ (100 mL). The combined CH₂Cl₂ layers are washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester as a solid.

[1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.800 g, 2.55 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). TFA (5 mL) is added dropwise. After 4 hours, the reaction is concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an oil (ES+ *m/z* 213.1, 215.1).

Example 4: Synthesis of 1-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-cyclopropylamine dihydrochloride (4)



3-Dimethylamino-propenal (50 mL, 500 mmol) is dissolved in CHCl_3 (400 mL) at room temperature. Bromine (25.7 mL, 0.500 mol) is added neat *via* syringe over 5 minutes. After 30 minutes, the reaction is poured into a mixture of 200 mL saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and 200 mL saturated aqueous NaHCO_3 , and the mixture is extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layers are dried over MgSO_4 and concentrated to give a solid. The solid is dissolved in EtOAc (200 mL), insoluble materials are filtered off, the filtrate is concentrated *in vacuo* and the resulting solid is washed with a solution of 50% EtOAc in hexanes to afford 3-dimethylamino-2-bromo-propenal as a solid (ES+ m/z 178.28).

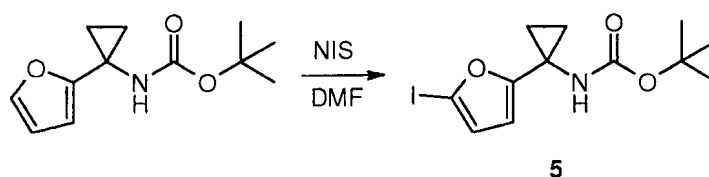
(1-Carbamimidoyl-cyclopropyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester hydrochloride (1.0 g, 4.2 mmol) (prepared according to the procedure described in patent application WO 2009/070485 A1) and 3-dimethylamino-2-bromo-propenal (1.1 g, 6.4 mmol) are added to EtOH (2 mL) in a pressure tube. The reaction vessel is capped and the mixture is heated at 80°C for 24 hours. The mixture is cool to room temperature and methanol (20 mL) is added. The resulting solids are filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved with CH_2Cl_2 (50 mL) and the solids are filtered. The filtrate is concentrated and the residue is purified by silica gel chromatography using a gradient of 0-50% EtOAc in hexanes to afford [1-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester as a solid.

[1-(5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.18 g, 3.76 mmol) is dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature. A 4M solution of HCl in dioxane (9.4 mL, 38 mmol) is added. After 2 hours, solvents are removed by a stream

37

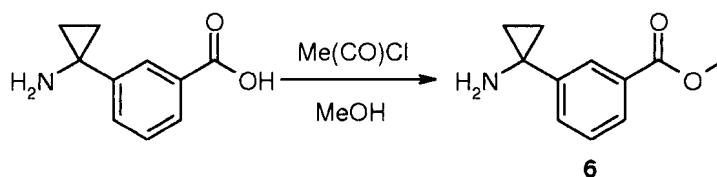
of N₂ to afford crude title compound as a solid, which is used without purification (ES+ *m/z* 216.3).

Example 5: Synthesis of [1-(5-iodo-furan-2-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (5)



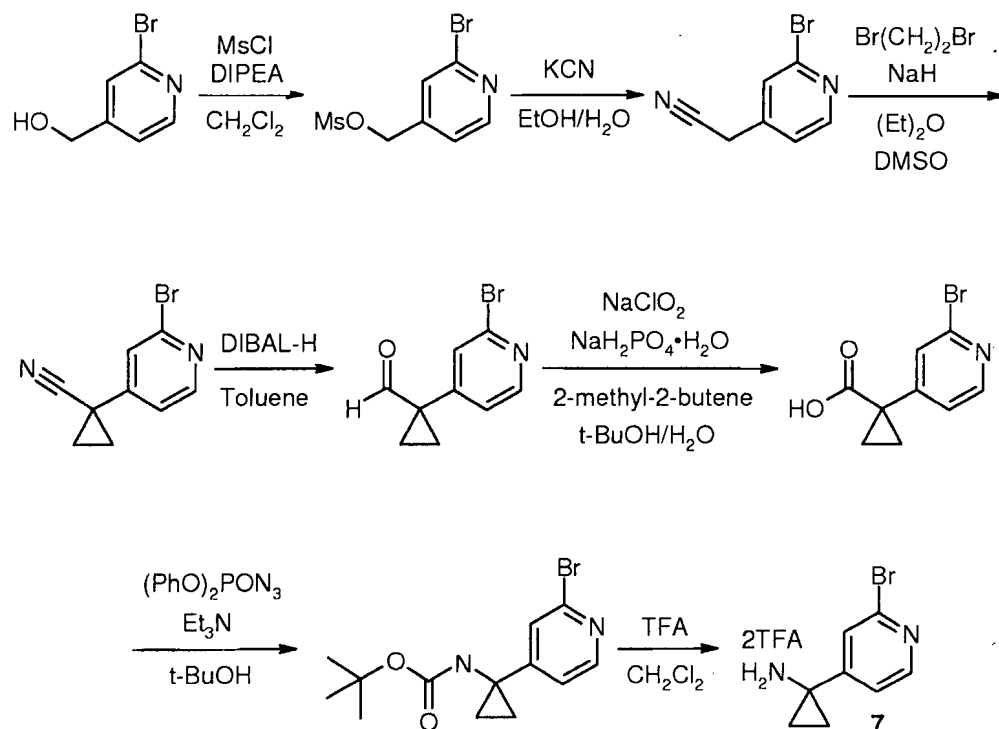
To a solution of (1-furan-2-yl-cyclopropyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (4.30 g, 19.3 mmol) (prepared according to the procedure described in patent application WO 2009/070485 A1) in anhydrous DMF (77 mL) at room temperature is added solid *N*-iodosuccinimide (4.77 g, 21.2 mmol) in one portion. After 2.5 hours, the reaction is diluted with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (75 mL), water (75 mL), and ethyl ether (100 mL). Phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resultant solid is triturated with hexanes to afford the title compound as a powder (ES+ *m/z* 350.5).

Example 6: Synthesis of 3-(1-amino-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester (6)



Acetyl chloride (0.600 mL, 8.46 mmol) is added to methanol (15 mL) at 0°C and the solution is warmed to room temperature. After stirring for 20 minutes, 3-aminocyclopropyl benzoic acid (0.500 g, 2.82 mmol) is added and the reaction mixture is heated at reflux. After 16 hours, the mixture is concentrated at 65°C under a stream of nitrogen. The residue is neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers are washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford crude title product, which is used without purification.

Example 7: Synthesis of 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropylamine trifluoroacetic acid salt (7)



To a stirred 0°C solution of (2-bromo-pyridin-4-yl)-methanol (3.00 g, 16.0 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (8.3 mL, 48 mmol) in dichloromethane (30 mL) is added methanesulfonyl chloride (1.30 mL, 16.8 mmol). The resulting mixture is warmed to room temperature. After 1 hour, the mixture is diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with saturated aqueous ammonium chloride (3 x 10 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford crude methanesulfonic acid 2-bromo-pyridin-4-ylmethyl ester, which is used without purification.

Methanesulfonic acid 2-bromo-pyridin-4-ylmethyl ester (4.24 g, 15.9 mmol) is added to a stirred solution of potassium cyanide (1.02 g, 15.1 mmol) in a mixture of ethanol (30 mL) and water (6 mL) at room temperature. After 72 hours, ethyl acetate (80 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (40 mL) are added and phases are separated. The organic layer is washed with water (3 x 40 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-60% ethyl acetate in heptane to afford (2-bromo-pyridin-4-yl)-acetonitrile (ES+ *m/z* 197.41; 199.40).

30

A solution of (2-bromo-pyridin-4-yl)-acetonitrile (1.20 g, 6.09 mmol) and the 1,2-dibromoethane (0.663 mL, 7.61 mmol) in a mixture of dry Et₂O (5 mL) and dry DMSO (1 mL) is added to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 585 mg, 14.6 mmol) in dry DMSO (10 mL) while controlling the resulting exotherm by cooling in a water bath, and the resulting mixture is stirred at room temperature. After 18 hours, water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) are added, phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers are washed with brine (30 mL) and dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue is purified on SiO₂ eluting with a gradient of 0-60% ethyl acetate in heptane to afford 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropanecarbonitrile as a solid (ES+ m/z 223.36; 225.39).

To a solution of 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropanecarbonitrile (1.16 g, 5.20 mmol) in toluene (30 mL) is added DIBAL-H (10.4 mL, 1M in toluene) at -78°C. The mixture is stirred 1 hour at -78°C and warmed to room temperature. After 1 hour, ethyl acetate (30 mL) is added, followed by 1M aqueous solution of H₂SO₄ (30 mL). Phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford crude 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropanecarbaldehyde (ES+ m/z 226.48; 228.47), which is used without purification.

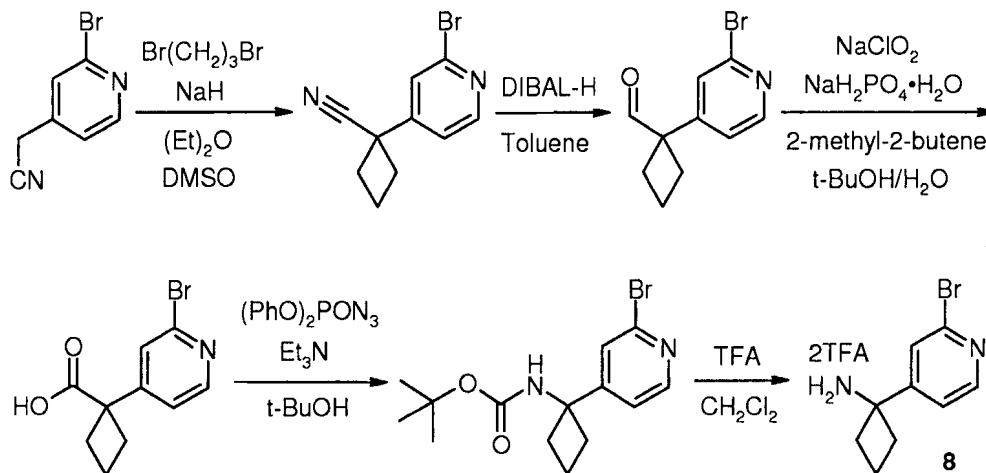
A solution of sodium chlorite (368 mg, 3.26 mmol) and sodium dihydrogen phosphate monohydrate (449 mg, 3.26 mmol) in 5 mL of water is added dropwise to a solution of crude 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropanecarbaldehyde (566 mg, 2.50 mmol) and 2-methyl-2-butene (1.73 mL, 16.3 mmol) in *tert*-butanol (12 mL), and the resulting reaction mixture is stirred at room temperature. After 18 hours, the mixture is concentrated *in vacuo*, acidified to pH 2 with 1M aqueous solution of HCl, diluted with brine (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford crude 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid, which is used without purification.

To a solution of crude 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (0.350 g, 1.45 mmol) in *tert*-butanol (7 mL) in a pressure vessel is added diphenylphosphoryl

azide (0.312 mL, 1.45 mmol) and triethylamine (0.202 mL, 1.45 mmol). The tube is sealed and the reaction mixture is stirred at 90°C. After 4 hours, the pressure vessel is cooled in an ice-bath, vented and opened. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The resulting residue is dissolved in ethyl acetate (70 mL), washed with saturated aqueous ammonium chloride (70 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (70 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-50% ethyl acetate in heptane to afford [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester.

To a stirred solution of [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.160 g, 0.511 mmol) in dichloromethane (3 mL) is added trifluoroacetic acid (1.0 mL, 13 mmol) at room temperature. After 18 hours, the reaction mixture is concentrated *in vacuo* to yield crude title compound (ES+ *m/z* 213.49, 215.40) as an oil, which is used without purification.

Example 8: Synthesis of 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutylamine trifluoroacetic acid salt (8)



1-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutanecarbonitrile is prepared from (2-bromo-pyridin-4-yl)-acetonitrile (1.50 g, 7.61 mmol) according to the cycloalkylation procedure described in Example 7 using 1,3-dibromopropane instead of 1,2-dibromoethane.

39

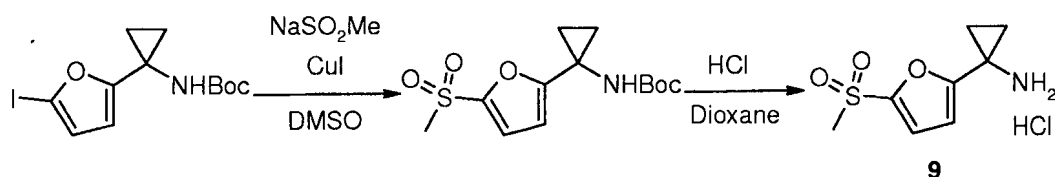
1-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutanecarbaldehyde is prepared from 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutanecarbonitrile (1.26 g, 5.20 mmol) according to the DIBAL-H procedure described in Example 7.

1-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutanecarboxylic acid (ES+ m/z 256.40, 258.38) is prepared from 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutanecarbaldehyde (532 mg, 2.22 mmol) according to the oxidation procedure described in Example 7.

[1-(2-Bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (ES+ m/z 327.54, 329.46) is prepared from 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutanecarboxylic acid (0.100 g, 0.390 mmol) according to the Curtius Rearrangement procedure described in Example 7 using a reaction temperature of 100°C.

The title compound (ES+ m/z 227.30, 229.27) is prepared from [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (82.0 mg, 0.262 mmol) according to the Boc-deprotection procedure described in Example 7.

Example 9: Synthesis of 1-(5-methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropylamine hydrochloride salt (9)



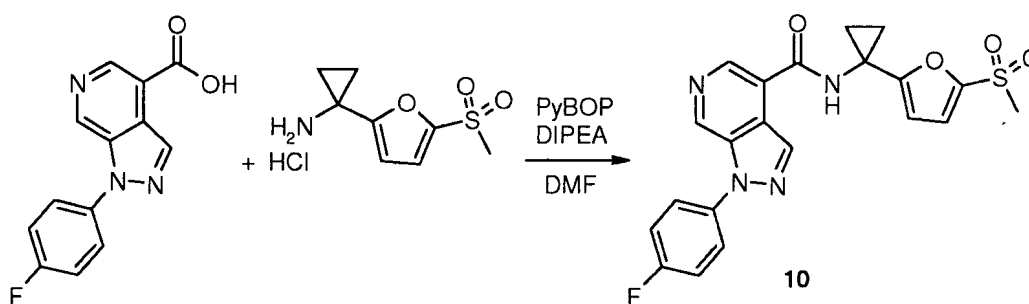
[1-(5-Methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester is prepared from [1-(5-iodo-furan-2-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.500 g, 1.43 mmol) according to the copper (I) iodide-mediated coupling procedure described in Example 19; however, sodium methanesulfinate is used as coupling partner instead of sodium 3-methoxy-3-oxopropene-1-sulfinate.

[1-(5-Methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.430 g, 1.42 mmol) is dissolved in a 4M solution of HCl in dioxane (5.0 mL, 20 mmol) at room temperature. After stirring for 16 hours, the mixture is evaporated under a stream of nitrogen. The resulting oily solid is suspended in ethyl acetate (5 mL), ethyl

ether (25 mL) is added, and the mixture is filtered to afford crude title product as a solid, which is used without purification.

Synthesis of Compounds of Formula I

Example 10: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropyl]-amide (10)

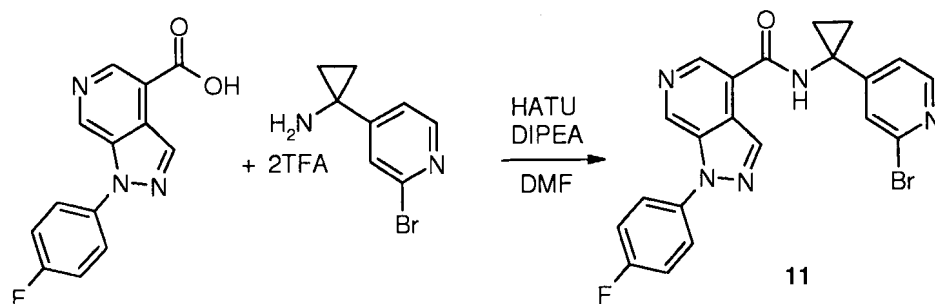


To a stirred mixture of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (0.310 g, 1.21 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.630 mL, 3.62 mmol) and 1-(5-methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropylamine-hydrochloride salt (364 mg, 1.53 mmol) in DMF (30 mL) is added (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) (0.650 g, 1.25 mmol). After 18 hours, the mixture is diluted with saturated aqueous ammonium chloride (100 mL) and extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL). The combined organic layers are washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-100% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound as a solid.

The following compound is prepared using the coupling method described in Example 10; however, *N,N*-diisopropylethylamine is replaced with triethylamine:

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-amide.

Example 11: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (11)



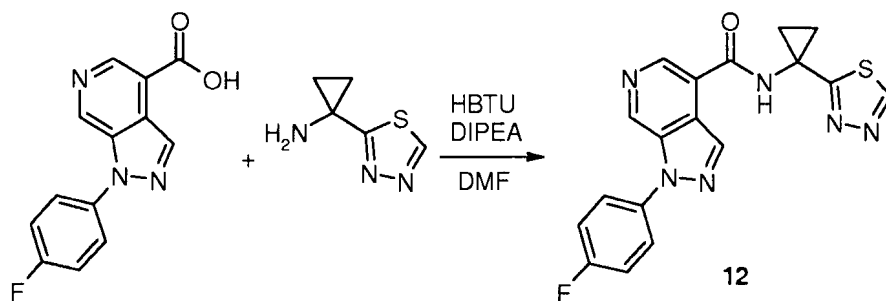
To a mixture of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (0.120 g, 0.467 mmol) in DMF (2 mL) is added HATU (186 mg, 0.490 mmol). After 30 minutes, *N,N*-diisopropylethylamine (325 μ L, 1.87 mmol) and 1-(2-bromopyridin-4-yl)-cyclopropylamine-trifluoroacetic acid salt (223 mg, 0.507 mmol) are added, and the reaction mixture became homogeneous. After 18 hours, the mixture is concentrated *in vacuo*, reconstituted in ethyl acetate (50 mL) and washed with 1*N* sodium hydroxide (3 x 50 mL). The organic layer is washed with saturated aqueous ammonium chloride (2 x 50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is twice purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-10% methanol in methylene chloride to afford the title compound as a solid.

The following compounds are prepared using the coupling method described in Example 11;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromopyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide; and

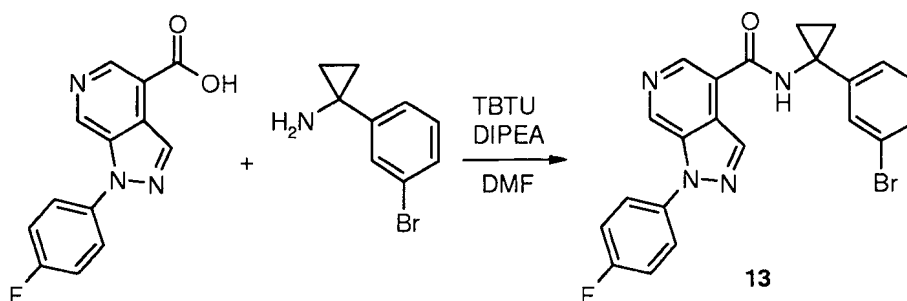
1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-pyridin-4-yl-cyclopropyl)-amide.

Example 12: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-1,3,4-thiadiazol-2-yl-cyclopropyl)-amide (12)



To a suspension of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (90.0 mg, 0.350 mmol) in DMF (2 mL) is added *N,N*-diisopropylethylamine (243 μ L, 1.40 mmol) and HBTU (159 mg, 0.420 mmol). After 20 minutes, a solution of 1-1,3,4-thiadiazol-2-yl-cyclopropylamine (51.0 mg, 0.361 mmol) in DMF (1 mL) is added and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), ethyl acetate (30 mL) is added and phases are separated. The aqueous layer is treated with brine and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers are concentrated *in vacuo*. The crude material is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-10% methanol in methylene chloride to afford the title compound as a solid.

Example 13: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-bromo-phenyl)-cyclopropyl]-amide (13)



To a solution of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (0.500 g, 1.94 mmol), 1-(3-bromophenyl)cyclopropanamine (453 mg, 2.14 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.73 mL, 9.72 mmol) in DMF (18 mL) is added TBTU (0.780 g, 2.43 mmol). After 2 hours, the mixture is concentrated *in vacuo*, dissolved in ethyl acetate (200 mL), and washed with 2N sodium hydroxide (3 x 100 mL), saturated aqueous ammonium chloride (2 x 100 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL), brine (100 mL). The organic layer is dried over MgSO_4 ,

filtered through a pad of silica gel eluting with ethyl acetate (3 x 100 mL), and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 50-70% ethyl acetate in heptane to give a solid that is triturated with methylene chloride to afford the title compound as a solid.

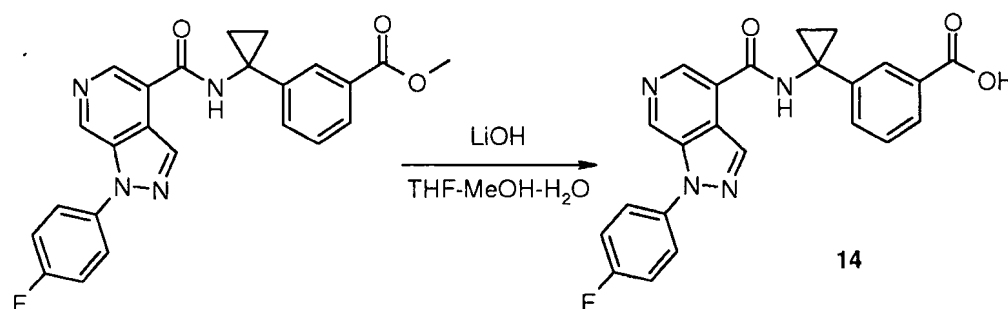
The following compounds are prepared using the coupling method described in Example 13:

3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-bromopyridin-4-yl)-cyclobutyl]-amide; and

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide.

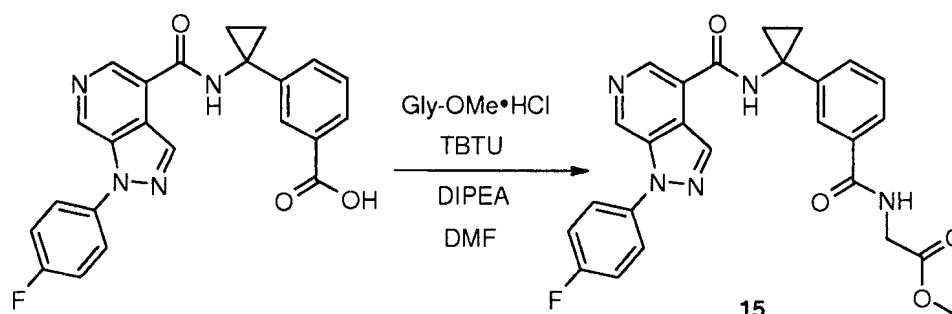
Example 14: Synthesis of 3-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid (14)



To a solution of 3-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester (0.650 g, 1.51 mmol) in a mixture of THF/methanol/water (22.5 mL, 3:1:1) is added LiOH·H₂O (253 mg, 6.04 mmol). After 3 hours, the reaction mixture is neutralized with glacial acetic acid and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in a solution of 20% methanol in methylene chloride (100 mL). Water (100 mL) is added and the mixture is acidified to pH 4 with 2M aqueous hydrochloric acid. Phases are separated, and the aqueous layer is extracted with 20% methanol in methylene chloride (9 x 100 mL). The

combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to approximately 50 mL. The resulting crystallized solids are filtered, washed with cold methanol (3 x 2 mL) and air dried to afford the title compound as a solid.

Example 15: Synthesis of [3-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoylamino]-acetic acid methyl ester (15)



To a solution of 3-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid (0.200 g, 0.480 mmol), Gly-OMe·HCl (68.1 mg, 0.543 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (426 μL , 2.40 mmol) in DMF (4.5 mL) is added TBTU (192 mg, 0.600 mmol). After 4 hours, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with 2N sodium hydroxide (3 x 50 mL), saturated aqueous ammonium chloride (2 x 50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), brine (50 mL). The organic layer is dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-8% methanol in methylene chloride to give a foam, which is triturated with ether (3 mL), filtered, washed with cold ether (3 x 3 mL) and air dried to afford the title compound.

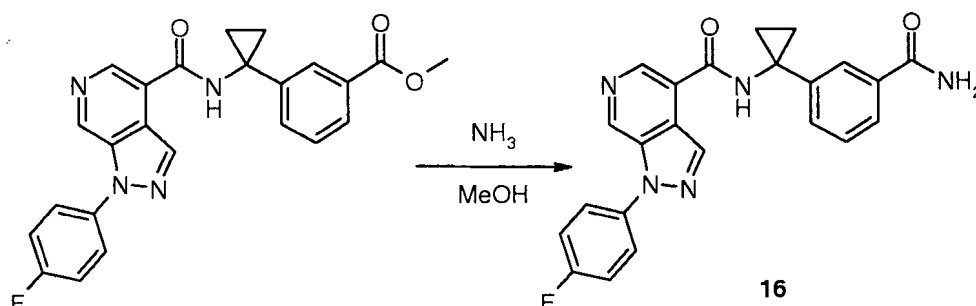
The following compounds are prepared using the coupling method described in Example 15:

1-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoylamino]-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(cyanomethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide; and

(S)-2-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester.

Example 16: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-carbamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide (16)

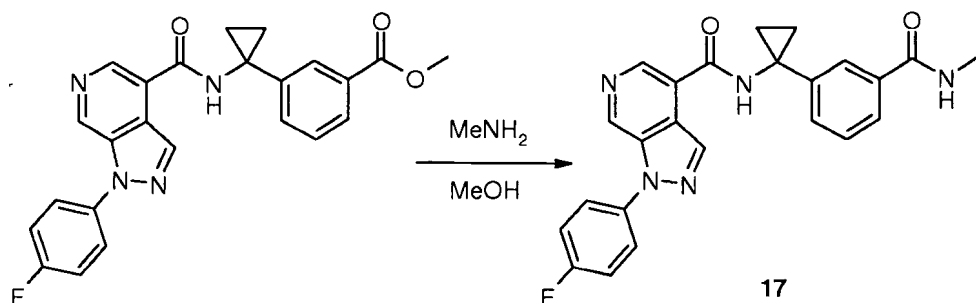


A solution of 3-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester (70.0 mg, 0.163 mmol) in a 7M solution of ammonia in methanol (1.00 mL, 7.00 mmol) is stirred at 120°C in a sealed pressure tube. After 78 hours, the reaction vessel is cooled to room temperature, vented and opened. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, and the resulting residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-10% methanol in methylene chloride to afford the title compound a solid.

The following compound is prepared using the method described in Example 16:

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(carbamoylmethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide.

Example 17: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide (17)

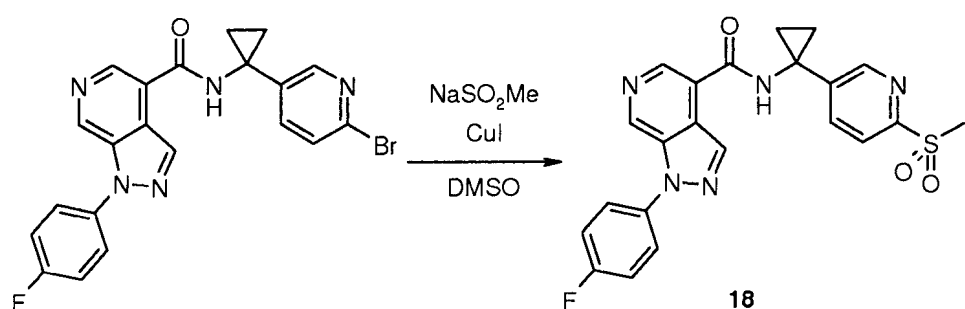


A mixture of 3-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester (70.0 mg, 0.163 mmol) in a 2M solution of methylamine in methanol (3.0 mL, 6.0 mmol) is stirred at 90°C in a sealed pressure tube. After 18 hours, the reaction vessel is cooled to room temperature, vented and opened. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-8% methanol in methylene chloride to afford the title compound as a solid.

The following compound is prepared using the method described in Example 17:

1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(methylcarbamoylmethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide.

Example 18: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (18)



A solution of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (72.7 mg, 0.161 mmol), sodium methanesulfinate (32.8 mg, 0.321 mmol) and copper (I) iodine (61.2 mg, 0.321 mmol) in DMSO (1 mL) is evacuated and purged with argon three times and heated at 130°C. After 45 minutes, the reaction is cooled to room temperature and *N,N'*-dimethylethylenediamine (69 µL, 0.64 mmol) is added. The mixture is stirred for 30 minutes, diluted with ethyl acetate (20 mL) and stirred for 15 minutes. A saturated aqueous solution of ammonium chloride (20 mL) is added; the resulting mixture is sonicated for 30 minutes, and diluted with ethyl acetate (100 mL). Phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers are washed with saturated aqueous ammonium chloride (2 x 50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), brine (50 mL), dried over

MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-8% methanol in methylene chloride to afford the title compound as a solid.

The following compounds are prepared using the method described in Example 18:

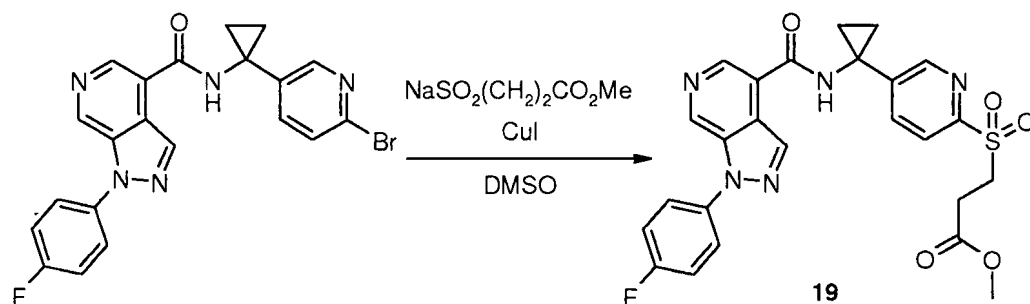
1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-methanesulfonyl-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide; and

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-amide.

Example 19: Synthesis of 3-[5-(1-[[1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-pyridine-2-sulfonyl]-propionic acid methyl ester (19)



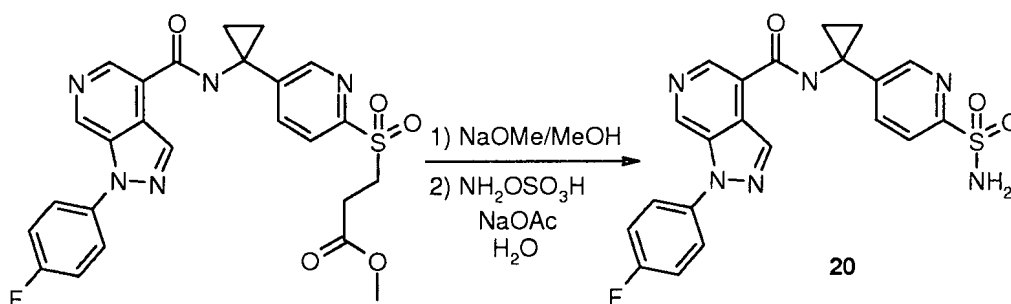
A solution of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (0.250 g, 0.553 mmol), sodium 3-methoxy-3-oxopropane-1-sulfinate (289 mg, 1.66 mmol) and copper (I) iodide (316 mg, 1.66 mmol) in DMSO (2 mL) is placed in a microwave tube and evacuated and purged with argon three times. The reaction mixture is heated in a microwave at 110°C for 2 hours, diluted with ethyl acetate (200 mL), washed with saturated

aqueous ammonium chloride (4 x 100 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 50-100% ethyl acetate in heptane to afford the title compound as a solid.

The following compound is prepared using the method described in Example 19:

3-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzenesulfonyl]-propionic acid methyl ester.

Example 20: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-sulfamoyl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (20)



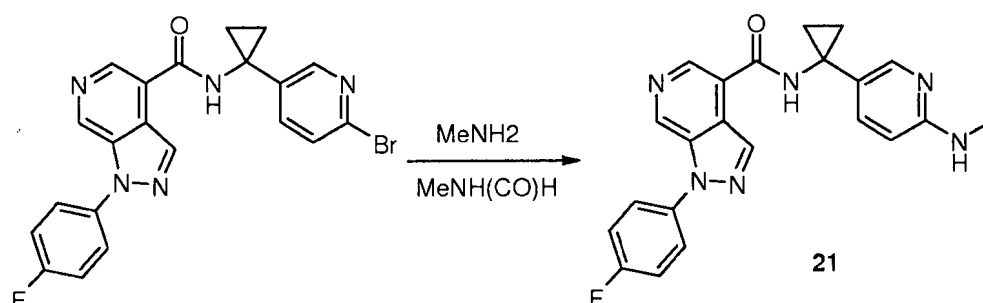
To a stirred solution of 3-[5-(1-([1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-pyridine-2-sulfonyl]-propionic acid methyl ester (153 mg, 0.292 mmol) in DMSO (4 mL) is added a freshly prepared 15% solution of sodium methoxide (0.110 mL, 0.306 mmol) in methanol. After 15 minutes, the mixture is placed in a water bath, and a solution of *N*-hydroxylamine-*O*-sulfonic acid (661 mg, 5.84 mmol) and sodium acetate (384 mg, 4.68 mmol) in water (16 mL) is added. The water bath is removed and the reaction mixture is stirred at room temperature. After 60 hours, the mixture is diluted with ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL). Phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The pH of the combined organic layers are adjusted to 7 with 10% aqueous sodium bicarbonate. The organic layer is washed with water (3 x 20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with 100% ethyl acetate. The resultant solid is triturated with ether (3 times), filtered and dried under vacuum to afford the title compound as a solid.

29

The following compound is prepared using the method described in Example 20:

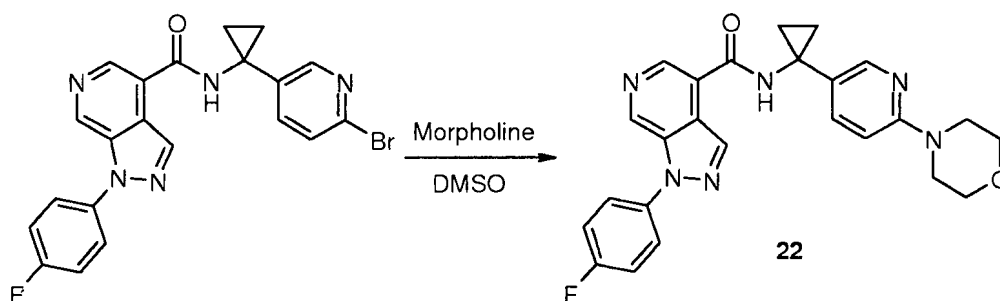
1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-sulfamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide.

Example 21: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (21)



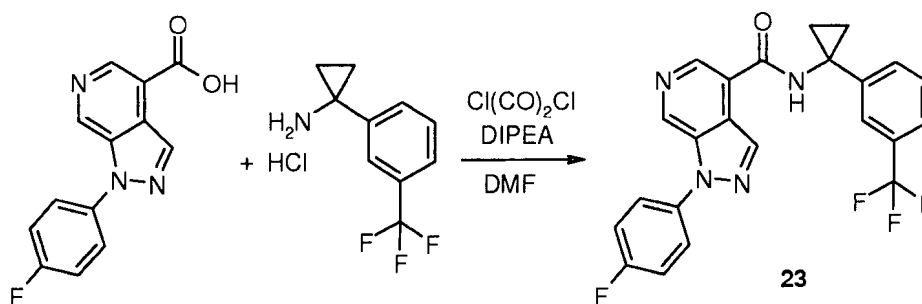
A pressure tube charged with 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (0.200 g, 0.442 mmol), 33% methylamine in ethanol (0.250 mL, 1.99 mmol) in *N*-methylformamide (1 mL) is heated at 160°C. After 36 hours, the reaction is cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL). Phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers are washed with saturated aqueous ammonium chloride (3 x 100 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with 0-15% methanol in dichloromethane to afford the title compound as a solid.

Example 22: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (22)



A solution of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (35 mg, 0.077 mmol) and morpholine (68 μ L, 0.77 mmol) in DMSO (1 mL) is heated in a pressure tube at 160°C. After 40 hours, the mixture is cooled to room temperature, diluted with EtOAc (50 mL) and washed with saturated aqueous ammonium chloride (2 x 50 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting solid is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-5% methanol in dichloromethane to give a solid, which is triturated with ether (5 mL), filtered and dried to afford the title compound.

Example 23: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide (23)



To a suspension of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (40.0 mg, 0.156 mmol) in methylene chloride (1 mL) is added oxalyl chloride (14 μ L, 0.16 mmol) dropwise. After 10 minutes, a drop of *N,N*-dimethylformamide is added and the suspension is stirred at room temperature. After 60 minutes, an additional portion of oxalyl chloride (14 μ L, 0.16 mmol) and a drop of *N,N*-dimethylformamide are added. After stirring for 30 minutes, the solvent is removed *in vacuo*; the residue is suspended in methylene chloride (1 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue is dried under vacuum for 30 minutes, suspended in methylene chloride (1 mL) and added to a solution of 1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclopropylamine hydrochloride (74.1 mg, 0.312 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.080 mL, 0.46 mmol) in methylene chloride (500 μ L). After shaking at room temperature for 15 hours, the reaction is quenched with methanol (500 μ L) and concentrated. The residue is purified by reverse phase HPLC using a Water BEH column (2.1 x 50 mm C18 1.7 μ M) and a gradient of 10-95% acetonitrile in water containing 0.05% formic acid to afford the title compound.

15

The following compounds are prepared using the method described in Example 23:

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-dimethylamino-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-pyridin-3-yl-cyclopropyl)-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-*m*-tolyl-cyclopropyl)-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

4-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-chloro-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-*p*-tolyl-cyclopropyl)-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (1-*o*-tolyl-cyclopropyl)-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methylthiazol-4-yl)-cyclopropyl]-amide;

[2-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-pyridin-4-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-chloro-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-iodo-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide;

46

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-bromo-phenyl)-cyclopropyl]-amide;

[6-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-pyridin-3-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester;

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-cyclobutyl]-amide; and

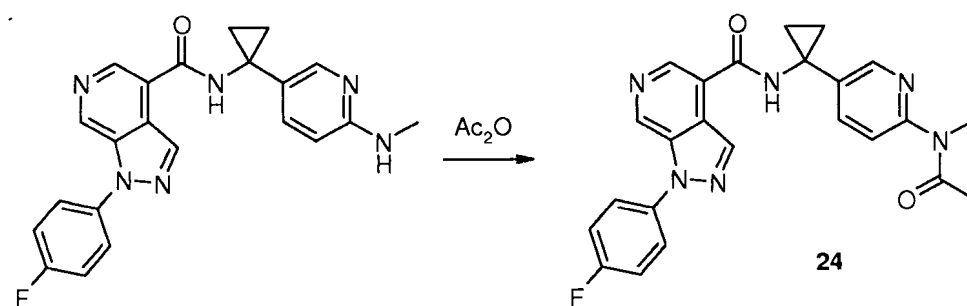
1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyl]-amide.

The following compounds are prepared using the coupling method described in Example 23, followed by Boc-deprotection according to the method described in Example 7:

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-aminomethyl-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide; and

1-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-aminomethyl-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide.

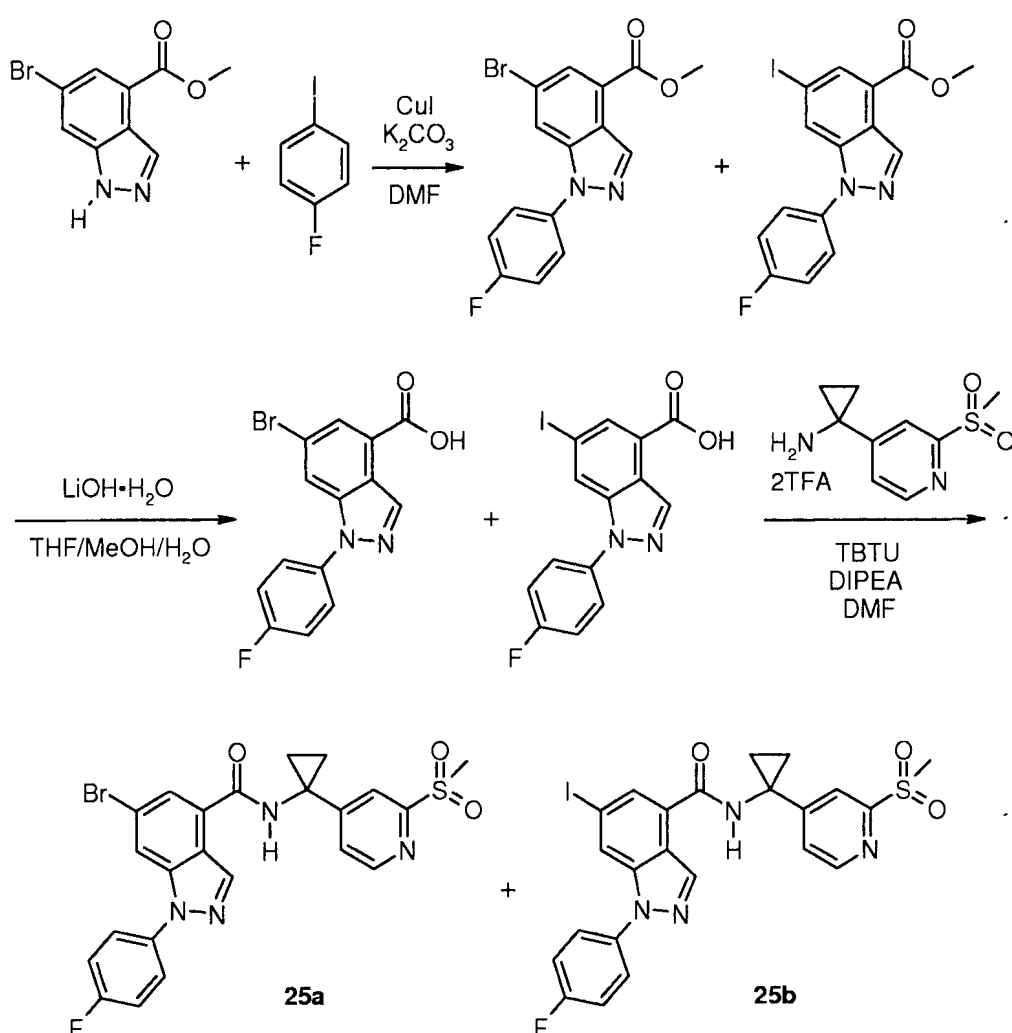
Example 24: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid {1-[6-(acetyl-methyl-amino)-pyridin-3-yl]-cyclopropyl}-amide (24)



A solution of 1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide (40 mg, 0.099 mmol) in acetic

anhydride (1 mL) is heated at 60°C for 16 hours. The solution is cooled to room temperature, diluted with 3 mL of a 1N solution of aqueous NaOH, stirred for 20 minutes and extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic layer is dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-10% methanol in dichloromethane to afford the title compound.

Example 25: Synthesis of 6-bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (25a), and 1-(4-fluoro-phenyl)-6-iodo-1*H*-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (25b)



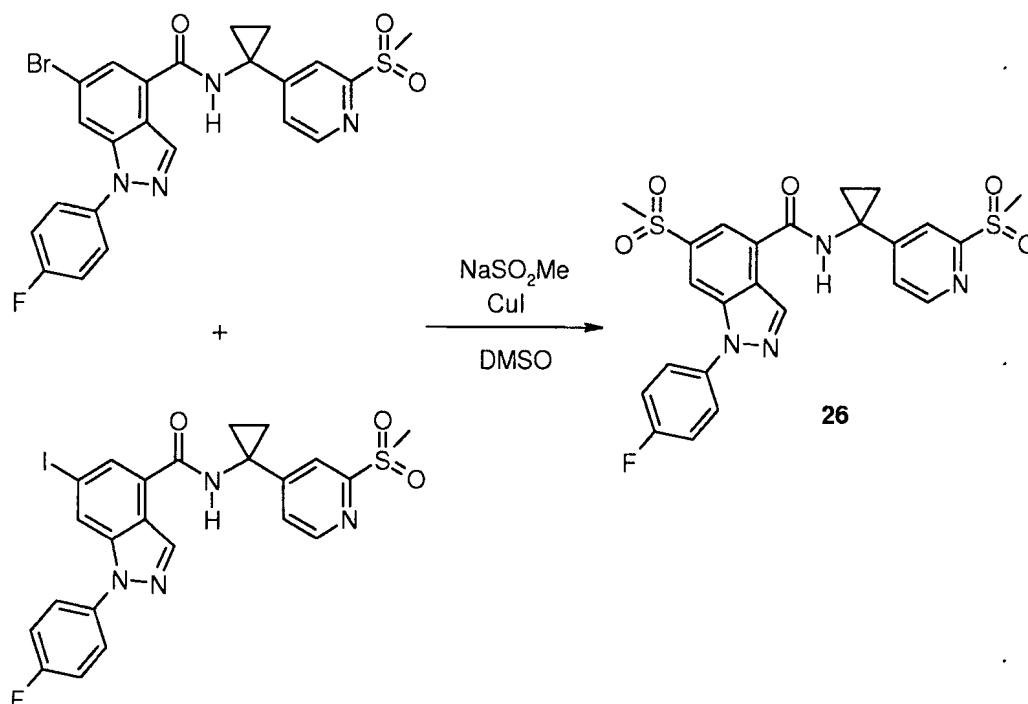
A mixture of 6-bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester and 1-(4-fluoro-phenyl)-6-iodo-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester is prepared from 6-bromo-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester (10.0 g, 39.2

mmol) according to the copper-mediated cross coupling procedure described in Example 2.

To a solution of the mixture of 6-bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester and 1-(4-fluoro-phenyl)-6-iodo-1*H*-indazole-4-carboxylic acid methyl ester (500 mg) in THF (12 mL), methanol (4 mL), and water (4 mL) is added LiOH•H₂O (240 mg, 5.73 mmol). After stirring at room temperature for 4 hours, the reaction mixture is neutralized with 1M HCl, concentrated, and diluted with a 20% solution of methanol in dichloromethane (100 mL). Water (100 mL) is added and the pH of the mixture is adjusted to 4 with 1M HCl. Phases are separated and the aqueous layer is extracted with a 20% solution of methanol in dichloromethane (9 x 100 mL). The combined organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a mixture of 6-bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid and 1-(4-fluoro-phenyl)-6-iodo-1*H*-indazole-4-carboxylic acid as a solid.

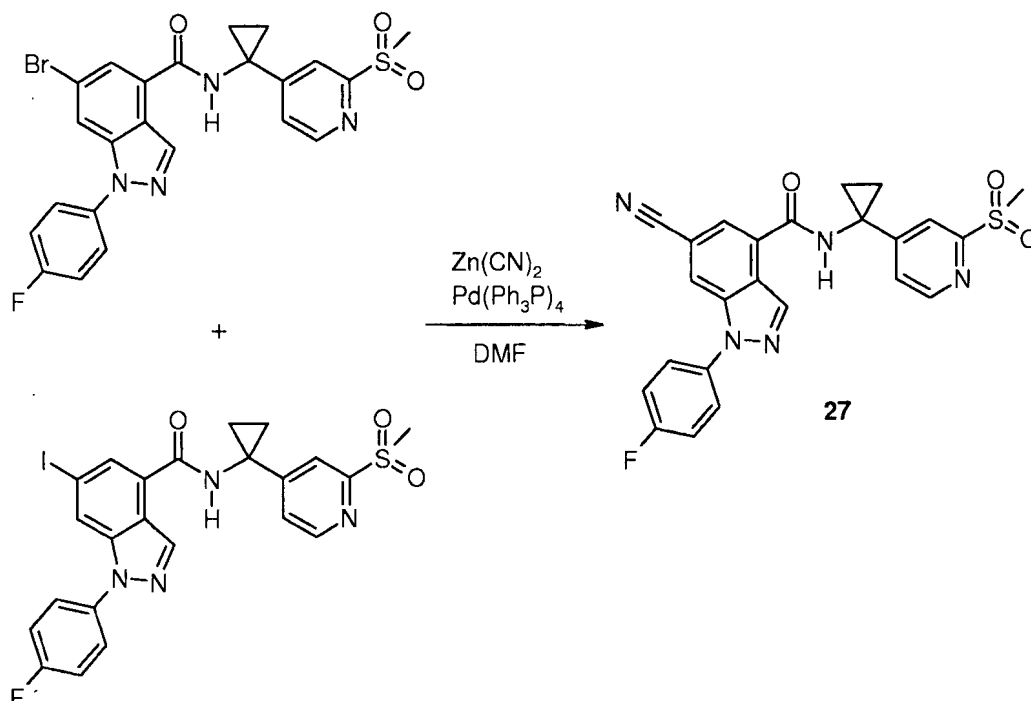
The title compounds are prepared according to the coupling procedure described in Example 13 using a mixture of 6-bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1*H*-indazole-4-carboxylic acid and 1-(4-fluoro-phenyl)-6-iodo-1*H*-indazole-4-carboxylic acid (420 mg), and 1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropylamine trifluoroacetic acid salt (851 mg, 1.93 mmol), and are purified by reverse phase HPLC using a C18 column and a gradient of acetonitrile in water containing 0.1% trifluoroacetic acid. The intermediate 1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropylamine trifluoroacetic acid salt is prepared from [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester according to a copper-mediated coupling procedure described in WO 2009/134666 (Example 7), followed by the Boc deprotection procedure described above (Example 3).

Example 26: Synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-6-methanesulfonyl-1*H*-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (26)



The title compound is synthesized according to the coupling procedure described in Example 18 from a mixture of 6-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide, and 1-(4-fluorophenyl)-6-iodo-1H-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (100 mg).

Example 27: Synthesis of 6-cyano-1-(4-fluorophenyl)-1H-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (27)



To a stirred solution of 6-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide, and 1-(4-fluorophenyl)-6-iodo-1H-indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide (150 mg) in DMF (1.0 mL, degassed and anhydrous) is added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (33 mg, 0.028 mmol) and zinc cyanide (40 mg, 0.34 mmol). The solution is evacuated and purged with Argon (3 times) and warmed to 120°C. After 3 hours, the reaction is cooled to room temperature, diluted with saturated aqueous ammonium chloride (50 mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers are washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue is purified on SiO_2 using a gradient of 50-100% ethyl acetate in heptane to give a solid, which is triturated with ethyl ether to afford the title product.

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Compounds are assessed for the ability to block the interaction of CCR1 and MIP-1 α in a functional cellular assay measuring calcium flux in CCR1transfected cells.

Non-adherent cells purchased from Chemicon Corporation (HTS005C), stably expressing recombinant CCR1 and G-alpha-16 are grown in RPMI 1640 medium (Mediatech 10-080-CM) supplemented with 10% FBS, 0.4 mg/mL Geneticin and penicillin/streptomycin. On the day of the assay, the cells are loaded with Calcium 4 dye (Molecular Devices R7448) with Probenecid (Invitrogen P346400) at 8E5 cells/mL for 1 hour at room temperature. After 1 hour, they are seeded in a 384-well tissue culture-treated plate at a density of 20,000 cells/well. Appropriately diluted test compound is added to the well to achieve a top concentration of 3,000 nM (diluted 4-fold with 10 doses total). The final concentration of DMSO is 1%. The buffer is HBSS (Invitrogen 14025) with 20 mM HEPES at pH 7.4. The cells incubate 30 minutes at 37 C and then 30 minutes at room temperature. The plates are transferred to the HAMAMATSU FDSS6000 where MIP-1alpha in 1% BSA is added at the EC80 final concentration. All plates must be read within 4 hours of the start of dye-loading. Wells +/- MIP-1alpha containing diluted DMSO instead of compound serve as the controls. Data are analyzed using Activity Base software.

In general, the preferred potency range (IC₅₀) of compounds in the above assay is between 0.1 nM to 3 μM, and the most preferred potency range is 0.1 nM to 50 nM.

Representative compounds of the invention have been tested in the above assay and have shown activity as CCR1 antagonists, this represents another embodiment of the invention.

Table II

Name	CCR1 IC ₅₀ (nM)
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-1,3,4-thiadiazol-2-yl-cyclopropyl)-amide	265
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	19
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	7
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-pyridin-4-yl-cyclopropyl)-amide	18

79

1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	0.5
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	2
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	45
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-methanesulfonyl-pyrimidin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	14
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-methanesulfonyl-furan-2-yl)-cyclopropyl]-amide	4
3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid methyl ester	11
3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoic acid	27
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	2
1-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoylamino]-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester	98
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(cyanomethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide	35
[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoylamino]-acetic acid methyl ester	5
(<i>S</i>)-2-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester	80
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	0.4
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-amide	5
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-dimethylamino-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	3
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-pyridin-3-yl-cyclopropyl)-amide	88
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-amide	17
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	75

1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1- <i>m</i> -tolyl-cyclopropyl)-amide	26
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	3
4-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-benzoic acid	69
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	13
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-chloro-phenyl)-cyclopropyl]-amide	10
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1- <i>p</i> -tolyl-cyclopropyl)-amide	14
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide	109
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid (1- <i>o</i> -tolyl-cyclopropyl)-amide	61
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amide	11
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-amide	61
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-cyclopropyl]-amide	99
[2-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-pyridin-4-ylmethyl]-carbamic acid <i>tert</i> -butyl ester	285
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-aminomethyl-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	290
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	31
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-chloro-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	17
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	9
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-iodo-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	2
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-bromo-phenyl)-cyclopropyl]-amide	4
[6-(1-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino}-cyclopropyl)-pyridin-3-ylmethyl]-carbamic acid <i>tert</i> -butyl ester	81

69

1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(5-aminomethyl-pyridin-2-yl)-cyclopropyl]-amide	705
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(carbamoylmethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide	74
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[3-(methylcarbamoylmethyl-carbamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-amide	78
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-bromo-phenyl)-cyclopropyl]-amide	1
3-[3-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-benzenesulfonyl]-propionic acid methyl ester	17
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	1
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-carbamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	40
3-[5-(1-([1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carbonyl]-amino)-cyclopropyl)-pyridine-2-sulfonyl]-propionic acid methyl ester	10
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	28
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-sulfamoyl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	5
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(3-sulfamoyl-phenyl)-cyclopropyl]-amide	3
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-amide	3
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclobutyl]-amide	2
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-cyclobutyl]-amide	51
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyl]-amide	62
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid [1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-cyclopropyl]-amide	6
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	4
1-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyridine-4-carboxylic acid {1-[6-(acetyl-methyl-amino)-pyridin-3-yl]-cyclopropyl}-amide	20
6-Bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	2

1-(4-Fluoro-phenyl)-6-iodo-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	13
1-(4-Fluoro-phenyl)-6-methanesulfonyl-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	7
6-Cyano-1-(4-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -indazole-4-carboxylic acid [1-(2-methanesulfonyl-pyridin-4-yl)-cyclopropyl]-amide	0.1

METHOD OF USE

The compounds of the invention are effective antagonists of the interactions between CCR1 and its chemokine ligands and thus inhibit CCR1-mediated activity. Therefore, in one embodiment of the invention, there is provided methods of treating autoimmune disorders using compounds of the invention. In another embodiment, there is provided methods of treating inflammatory disorders using compounds of the invention.

Without wishing to be bound by theory, by antagonizing the interactions between CCR1 and its chemokine ligands, the compounds block chemotaxis of pro-inflammatory cells including monocytes, macrophages dendritic cells, eosinophils, and T cells (TH1) cells and other CCR1 positive cells to inflamed tissues and thereby ameliorate the chronic inflammation associated with autoimmune diseases. Thus, the inhibition of CCR1 activity is an attractive means for preventing and treating a variety of autoimmune disorders, including inflammatory diseases, autoimmune diseases, organ (Horuk *et al.* (2001) *JBC* 276 p. 4199) and bone marrow transplant rejection and other disorders associated with an influx of pro-inflammatory cells. For example, the compounds of the invention may be used to prevent or treat acute or chronic inflammation, allergies, contact dermatitis, psoriasis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type 1 diabetes, inflammatory bowel disease, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, graft versus host disease (and other forms of organ or bone marrow transplant rejection), Alzheimer's disease (Halks-Miller *et al.* (2003) *Ann Neurol* 54 p.638), *Asthma* (Joubert *et al.* (2008) *J. Immunol* 180 p. 1268), chronic kidney disease (Topham *et al.* (1999) *J. Clin. Invest.* 104 p. 1549), sepsis (He *et al.* (2007) *Am J. Physiol* 292 p. G1173), autoimmune myocarditis (Futamats *et al.* (2006)

51

J Mol Cell Cardiology 40 p. 853), multiple myeloma (*Blood* (2001) 97 pp 3349-3353), COPD (*Expert Opin. Investig. Drugs* (2005) 14 pp 785-796) and systemic lupus erythematosus. In particular, the compounds may be used to prevent or treat rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. Other disorders associated with the trafficking of pro-inflammatory cells will be evident to those of ordinary skill in the art and can also be treated with the compounds and compositions of this invention.

For treatment of the above-described diseases and conditions, a therapeutically effective dose will generally be in the range from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg of body weight per dosage of a compound of the invention; preferably, from about 0.1 mg/kg to about 20 mg/kg of body weight per dosage. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 0.7 mg to about 7000 mg per dosage of a compound of the invention, preferably from about 7.0 mg to about 1400 mg per dosage. Some degree of routine dose optimization may be required to determine an optimal dosing level and pattern. The active ingredient may be administered from 1 to 6 times a day.

General Administration and Pharmaceutical Compositions

When used as pharmaceuticals, the compounds of the invention are typically administered in the form of a pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared using procedures well known in the pharmaceutical art and comprise at least one compound of the invention. The compounds of the invention may also be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the compounds of the invention, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments, provide increased dissolution or dispersion, increased antagonist activity, provide adjunct therapy, and the like. The compounds according to the invention may be used on their own or in conjunction with other active substances according to the invention, optionally also in conjunction with other pharmacologically active substances. In general, the compounds of this invention are administered in a therapeutically or pharmaceutically effective amount, but may be administered in lower amounts for diagnostic or other purposes.

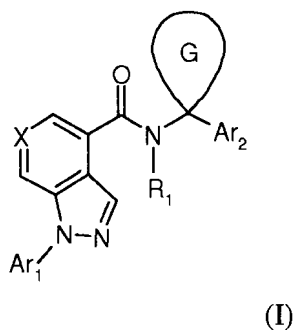
Administration of the compounds of the invention, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out using any of the accepted modes of administration of pharmaceutical compositions. Thus, administration can be, for example, orally, buccally (e.g., sublingually), nasally, parenterally, topically, transdermally, vaginally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as, for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The pharmaceutical compositions will generally include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, diluents, vehicles, or combinations thereof. Such pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or additives as well as methods of making pharmaceutical compositions for various modes of administration are well-known to those of skill in the art. The state of the art is evidenced, e.g., by *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; each of which is incorporated herein by reference in their entireties to better describe the state of the art.

As one of skill in the art would expect, the forms of the compounds of the invention utilized in a particular pharmaceutical formulation will be selected (e.g., salts) that possess suitable physical characteristics (e.g., water solubility) that is required for the formulation to be efficacious.

60

CLAIMS

1. A compound of the formula (I)



wherein

X is nitrogen or, C-**R₂**;

Ar₁ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl each optionally substituted by one to three **R_a**;

Ar₂ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl, each optionally substituted by one to three **R_b**;

Cyclic G is carbocycle, or heterocyclyl each optionally substituted by one to two **R_g**;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl;

R₂ is hydrogen or **R_a**;

R_a is C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₃₋₆ cycloalkylamino, C₁₋₆ alkylaminocarbonyl, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ acylamino, C₁₋₆ dialkylaminocarbonyl, hydroxyl, halogen, cyano, nitro, oxo, **R₃-S(O)_m-NH-**, **R₃-NH-S(O)_m-**, aryl or carboxyl;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}alkyl$, nitro, $-SO_3H$, $C_{1-6} alkyl$, $C_{2-6} alkenyl$, $C_{2-6} alkynyl$, $C_{3-10} cycloalkyl$, $C_{1-6} alkoxy$, $C_{1-6}alkylC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR_cR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $R_3-S(O)_m-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each **R_b** where possible is optionally halogenated or substituted with 1 to 3 $C_{1-6} alkyl$, hydroxyl, $C_{1-6} acyl$, $C_{1-6} alkoxy$ carbonyl, $C_{1-6} alkyl-S(O)_m-$, aryl or carboxyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, $C_{1-6} alkyl$, $C_{1-6} acyl$, $C_{3-10} cycloalkyl$, $C_{1-6} alkoxy$, hydroxy $C_{1-6} alkyl$, cyano- $C_{1-6} alkyl$, $C_{1-6} alkylC_{1-6} alkoxy$, $C_{1-6} alkyl$ sulfonyl, $C_{1-6} alkoxy$ carbonyl $C_{0-3}alkyl$, $C_{1-6} alkoxy$ carbonyl $C_{3-10}cycloalkyl$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ or $-(CH_2)_n-NR_eR_f$;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen, $C_{1-6} alkyl$, $C_{3-10} cycloalkyl$, $C_{1-6} alkoxy$, $C_{1-6} alkoxyC_{1-6}alkyl$, mono-or di $C_{1-6}alkylaminoC_{1-6}alkyl$, hydroxy $C_{1-6} alkyl$ or $C_{1-6} acyl$;

R_g is $C_{1-6} alkyl$, wherein the $C_{1-6} alkyl$ is optionally partially or fully halogenated, $C_{2-6} alkenyl$, carbocycle, $C_{1-6} alkoxy$, carbocyclyl- $C_{1-6} alkoxy$, carbocyclyl- $C_{1-6} alkyl$, hydroxy $C_{1-6} alkyl$, hydroxyl, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6} alkyl$ or oxo;

R₃ is hydrogen, $C_{1-6} alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, heterocyclyl $(CH_2)_{0-1}$, mono-or di- $C_{1-6} alkylamino$, mono-or di- $C_{1-6}alkylamino(CH_2)_{2-3}N(R_e)-$, aryl or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 3 $C_{1-6} alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, halogen, hydroxyl, oxo, carboxyl, $-C(O)NR_eR_f$, amino, mono-or di- $C_{1-6} alkylamino$, $C_{1-6} alkoxy$ carbonyl or $C_{1-6} acylamino$;

each **n**, **y** are independently 0-3;

each **m** is independently 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, and wherein

Cyclic G is carbocycle-optionally substituted by one to two **R_g**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound according to claim 2, and wherein

X is nitrogen;

Ar₁ is carbocycle optionally substituted by one to three **R_a**;

Ar₂ is carbocycle or heteroaryl, each optionally substituted by one to three **R_b**;

R₁ is hydrogen;

R_a is C₁₋₃alkyl, C₁₋₃ alkoxy, di-C₁₋₆ alkylamino, methylsulfonyl, halogen, or cyano;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-CO₂C₁₋₆alkyl, nitro, -SO₃H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylC(O)-, -(CH₂)_n-NR_cR_d, R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, R₃-S(O)_m-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-(CH₂)_n-NR_cR_d, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each **R_b** where possible is optionally halogenated or substituted with 1 to 3 C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m-, aryl or carboxyl;

R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl(CH₂)₀₋₁, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, mono-or di-C₁₋₆alkylamino(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₆alkyl)-, aryl or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 2 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, hydroxyl, oxo, carboxyl, -C(O)NR_eR_f, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonyl or C₁₋₆ acylamino

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 3, and wherein

Ar₁ is phenyl is substituted by one to two **R_a**;

Ar₂ is phenyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrimidinyl, furanyl, thiazolyl or pyridyl, each optionally substituted by one to two **R_b**;

Cyclic G is cyclopropyl or cyclobutyl;

R_a is halogen;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, -CF₃, -CN, -SO₃H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl C₁₋₃ alkoxy, -(CH₂)_n-CO₂C₁₋₃alkyl, -(CH₂)_n-NR_cR_d, **R₃**-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, **R₃**-S(O)₂-NR_e-, **R₃**-NR_e-S(O)₂(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-NR_cR_d, or morpholinyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ acyl, cyano-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxycarbonylC₀₋₃alkyl, C₁₋₃ alkoxycarbonylC₃₋₆cycloalkyl, or -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen or C₁₋₃ alkyl;

R₃ is hydrogen or C₁₋₆alkyl, each optionally substituted with one to two C₁₋₆alkoxy, or oxo
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to claim 4, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl;

R_a is -F or -Cl;

R_b is -CH₃, carboxyl, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, cyclopropyl, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -CH₂-NR_cR_d, **R₃**-S(O)_m-, **R₃**-S(O)₂-NR_e-, **R₃**-NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e, -C(O)NR_cR_d or morpholinyl;

5a

each R_e , R_d are independently hydrogen, $-CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2CN$, C_{1-4} alkoxy carbonyl, methoxycarbonyl- C_{1-2} alkyl-, methoxycarbonyl- C_3 cycloalkyl- or $-(CH_2)-C(O)-NR_eR_f$;

each R_e , R_f are independently hydrogen or $-CH_3$;

R_3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl each optionally substituted with one to two $-OCH_3$ or oxo or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to claim 5, and wherein

X is $C-R_2$;

Ar_1 is carbocycle optionally substituted by one to three R_a ;

Ar_2 is carbocycle or heteroaryl, each optionally substituted by one to three R_b ;

Cyclic G is carbocycle optionally substituted by one to two R_g ;

R_1 is hydrogen;

R_2 is hydrogen or R_a ;

R_a is C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, di- C_{1-6} alkylamino, methylsulfonyl, halogen, or cyano;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ alkyl, nitro, $-SO_3H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl $C(O)-$, $-(CH_2)_n-NR_eR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $R_3-S(O)_m-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_eR_d$, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each R_b where possible is optionally halogenated or substituted with 1 to 3 C_{1-6} alkyl, C_{1-6} acyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m-$, aryl or carboxyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ acyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxyC₁₋₆ alkyl, cyanoC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₀₋₃alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₃₋₁₀cycloalkyl, -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f or -(CH₂)_n-NR_eR_f;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆alkyl, mono-or diC₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ acyl;

R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, heterocyclyl(CH₂)₀₋₁, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, mono-or di-₁₋₆alkylamino(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₆alkyl)-, aryl or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 2 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkoxy, halogen, hydroxyl, oxo, carboxyl, -C(O)NR_eR_f, amino, mono-or di-C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonyl or C₁₋₆ acylamino
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to claim 6, and wherein

Ar₁ is phenyl is substituted by one to two **R_a**;

Ar₂ is phenyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrimidinyl, furanyl, thiazolyl or pyridyl, each optionally substituted by one to two **R_b**;

Cyclic G is cyclopropyl or cyclobutyl;

R_a is C₁₋₃alkyl, methylsulfonyl, halogen, or cyano;

R_b is hydroxyl, carboxyl, halogen, -CF₃, -CN, -SO₃H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl C₁₋₃ alkoxy, -(CH₂)_n-CO₂C₁₋₃alkyl, -(CH₂)_n-NR_eR_d, **R₃**-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, **R₃**-S(O)₂-NR_e-, **R₃**-NR_e-S(O)₂(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-NR_eR_d, or morpholinyl;

each **R_c**, **R_d** are independently hydrogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ acyl, cyano-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxycarbonylC₀₋₃alkyl, C₁₋₃ alkoxycarbonylC₃₋₆cycloalkyl, or -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

es

each R_e , R_f are independently hydrogen or C_{1-3} alkyl;

R_3 is hydrogen or C_{1-6} alkyl, each optionally substituted with one to two C_{1-6} alkoxy, or oxo
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to claim 7, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl;

R_a is -F or -Cl, methyl, methylsulfonyl or cyano;

R_b is -CH₃, carboxyl, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, cyclopropyl, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -
(CH₂)-NR_cR_d, R_3 -S(O)_m-, R_3 -S(O)₂-NR_e-, R_3 -NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e, -
C(O)NR_cR_d or morpholinyl;

each R_c , R_d are independently hydrogen, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, C_{1-4}
alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl- C_{1-2} alkyl-, methoxycarbonyl- C_3 cycloalkyl- or -
(CH₂)-C(O)-NR_cR_f;

each R_e , R_f are independently hydrogen or -CH₃;

R_3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl each optionally substituted with one to two -OCH₃ or oxo
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound according to claim 8, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl or cyclobutyl
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound according to claim 9, and wherein

Cyclic G is cyclopropyl
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to claim 10, and wherein

R_e, is hydrogen or C₁₋₆ alkyl, and **R_d** is C₁₋₆ acyl, cyano-C₁₋₆alkyl-, C₁₋₆alkoxycarbonyl-C₀₋₃alkyl-, C₁₋₆ alkoxycarbonylC₃₋₁₀cycloalkyl, or -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

each **R_e**, **R_f** are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

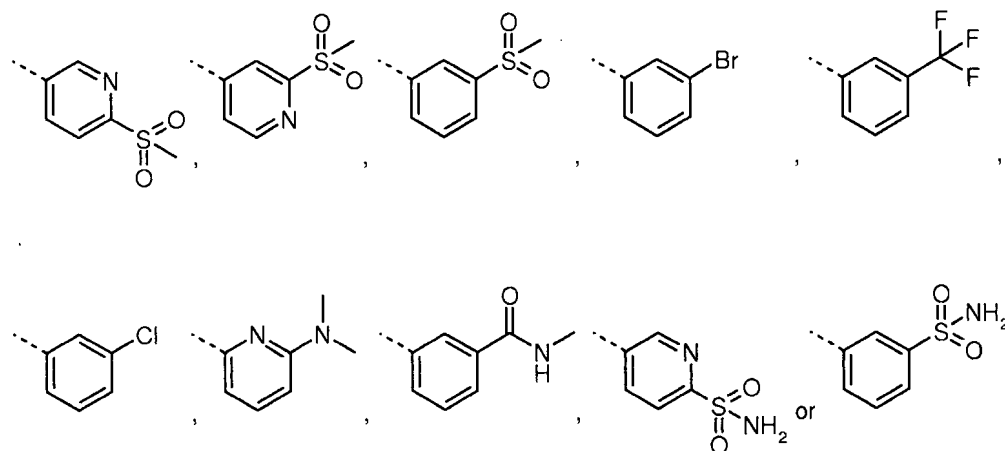
12. The compound according to claim 11, and wherein

Ar₂ is phenyl, pyrimidinyl, furanyl, thiazolyl or pyridyl, each optionally substituted by one or two **R_b**;

R_b is -SO₂Me, -I, -Br, -Cl, -CF₃, -OMe, -NMe₂, -CONHMe, -SO₂NH₂
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 12, and wherein Ar₂ is

53



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound according to claim 13, and wherein

R_g is

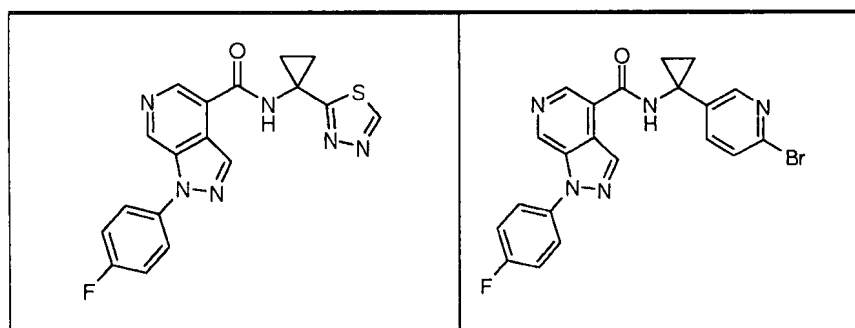
i) C_{1-2} alkyl, $-CF_3$, C_2 alkenyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy, carbocyclyl CH_2O -, carbocyclyl CH_2-CH_2OH , hydroxyl, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl or oxo;

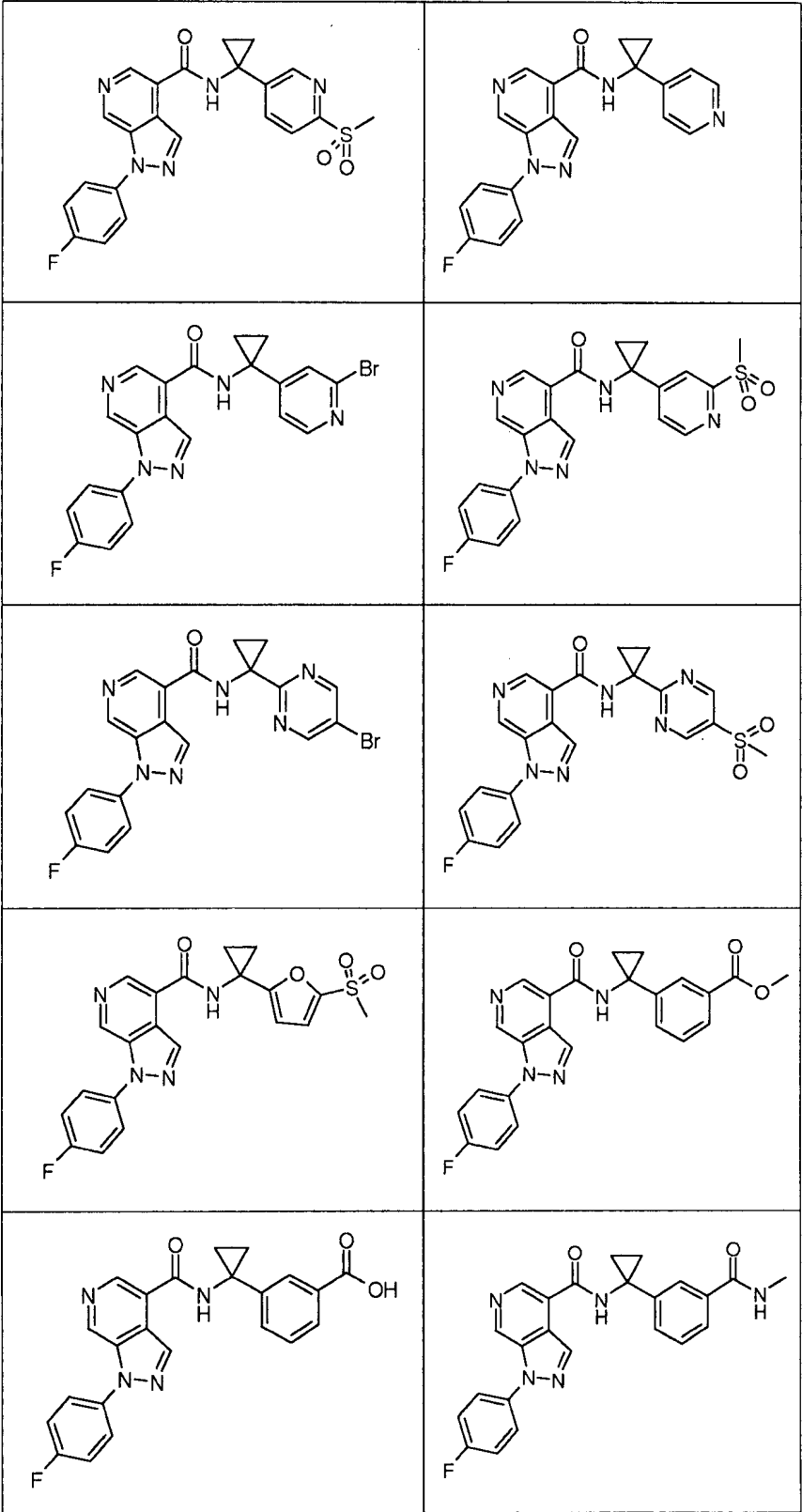
or

ii) is methyl, vinyl, $-CF_3$, phenyl, $-CH_2OH$, or hydroxyl

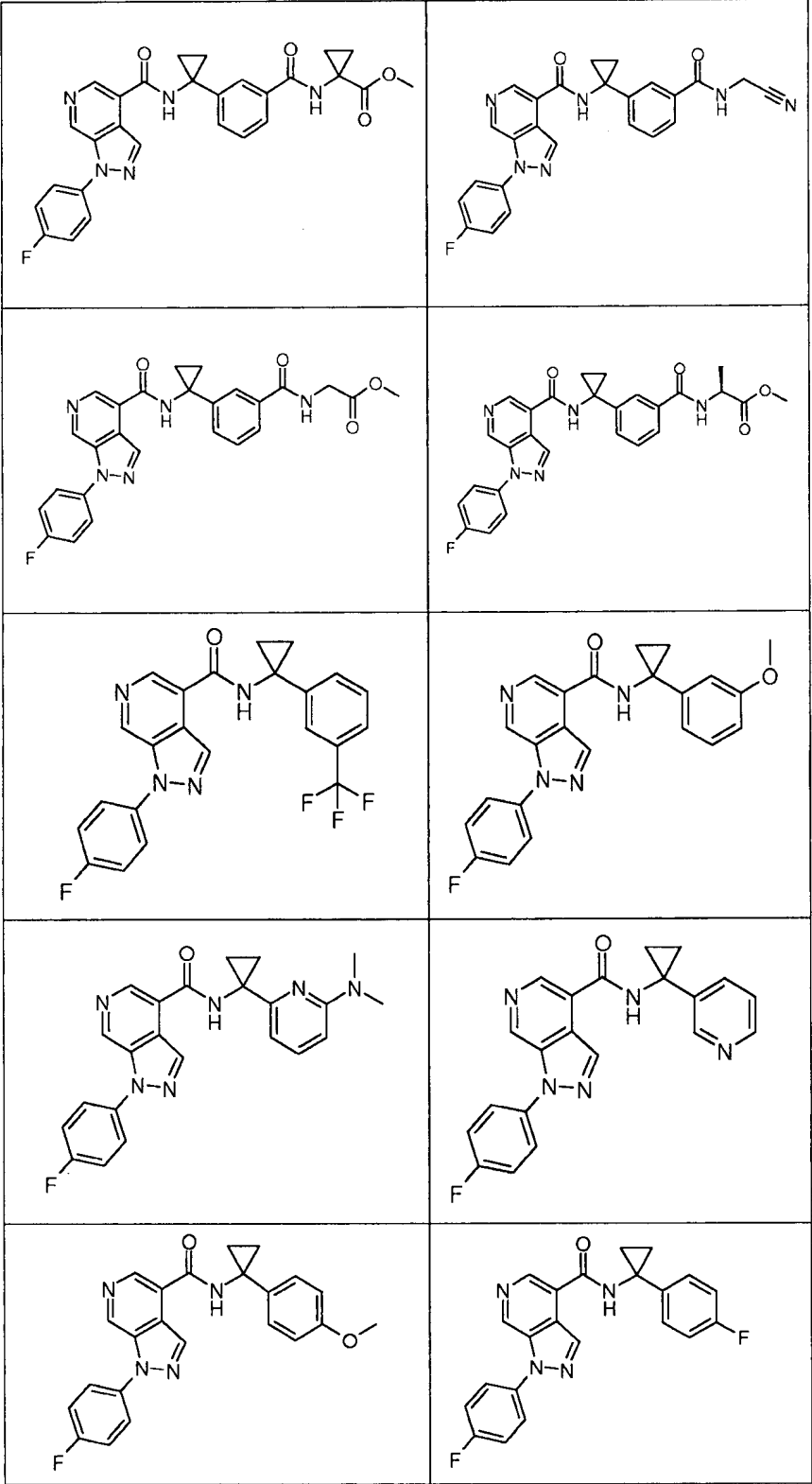
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

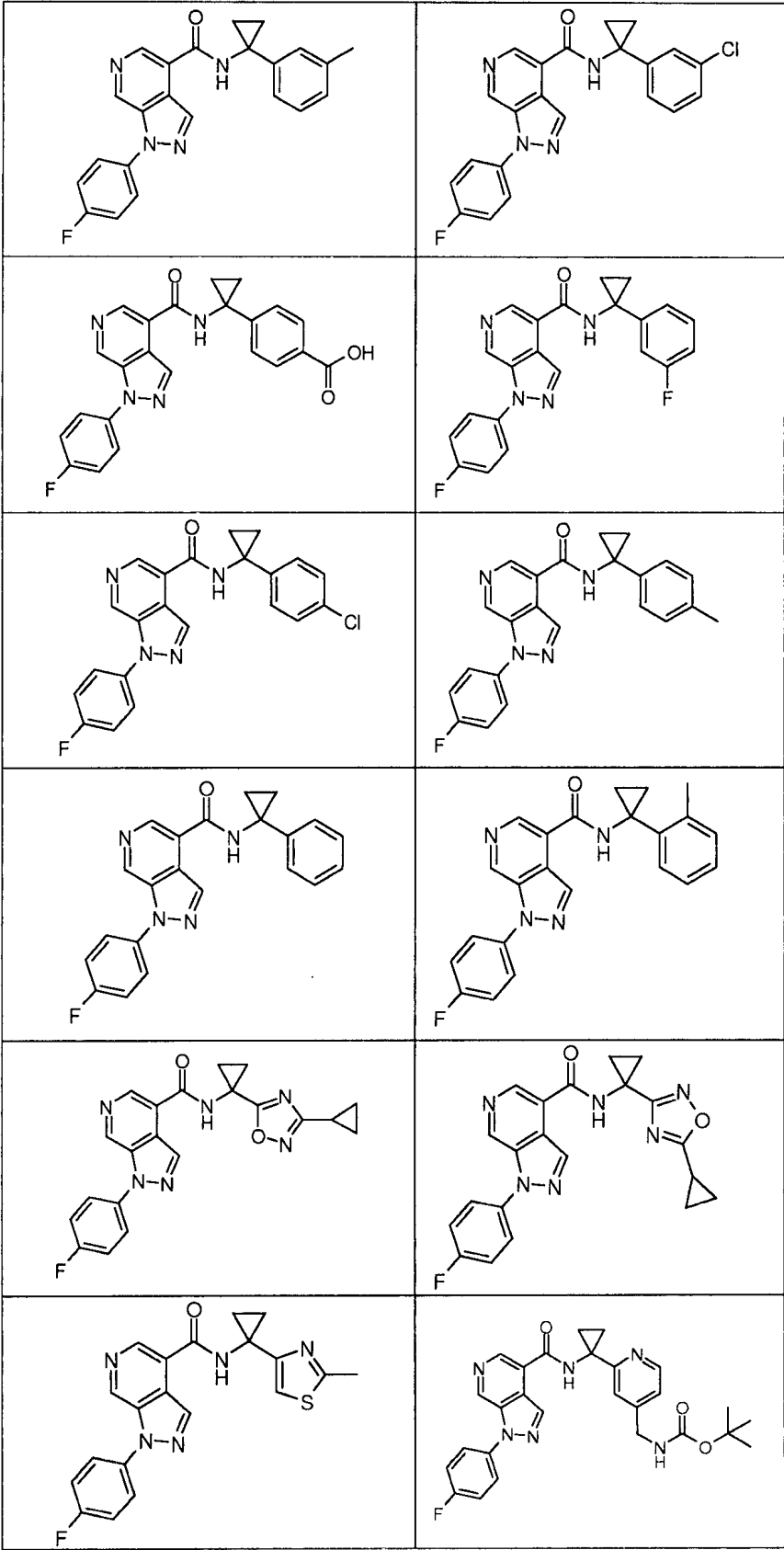
15. A compound chosen from



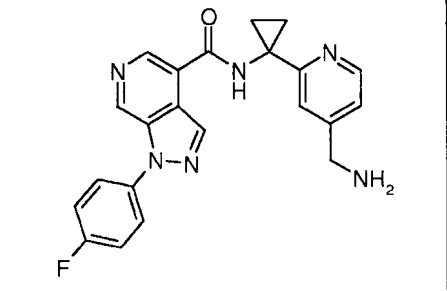
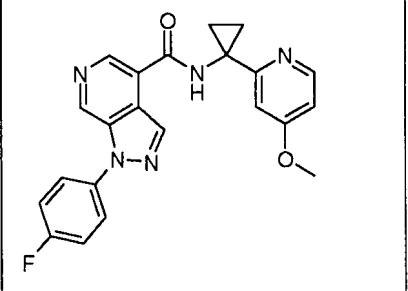
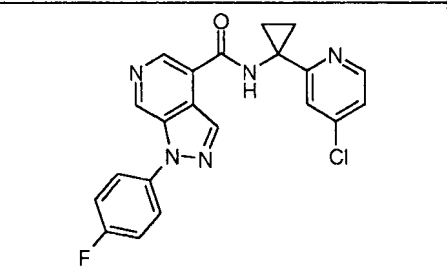
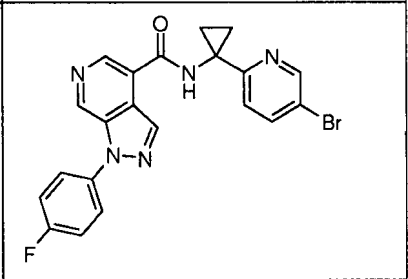
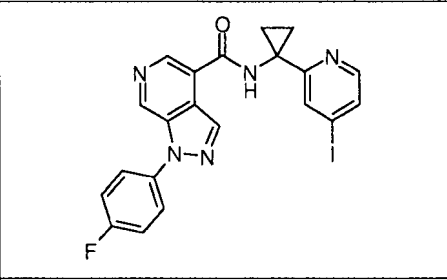
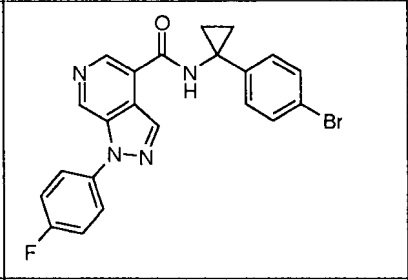
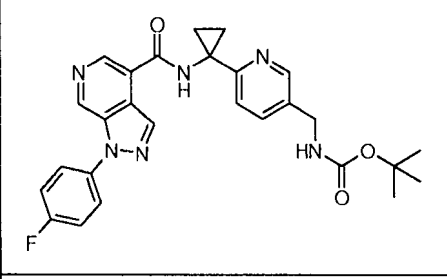
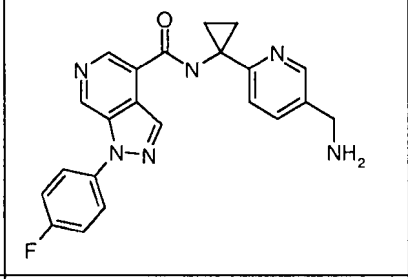
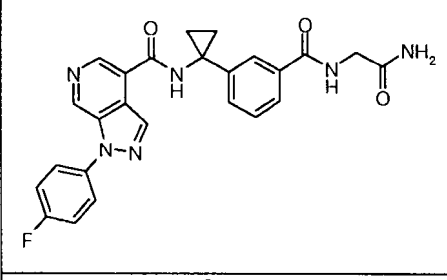
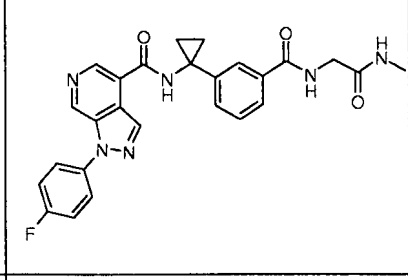
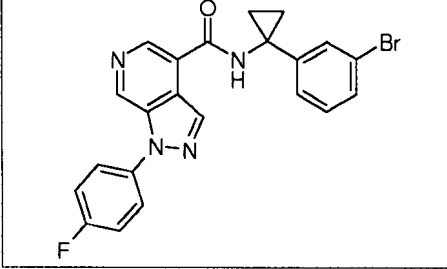
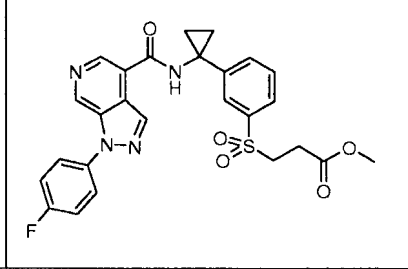


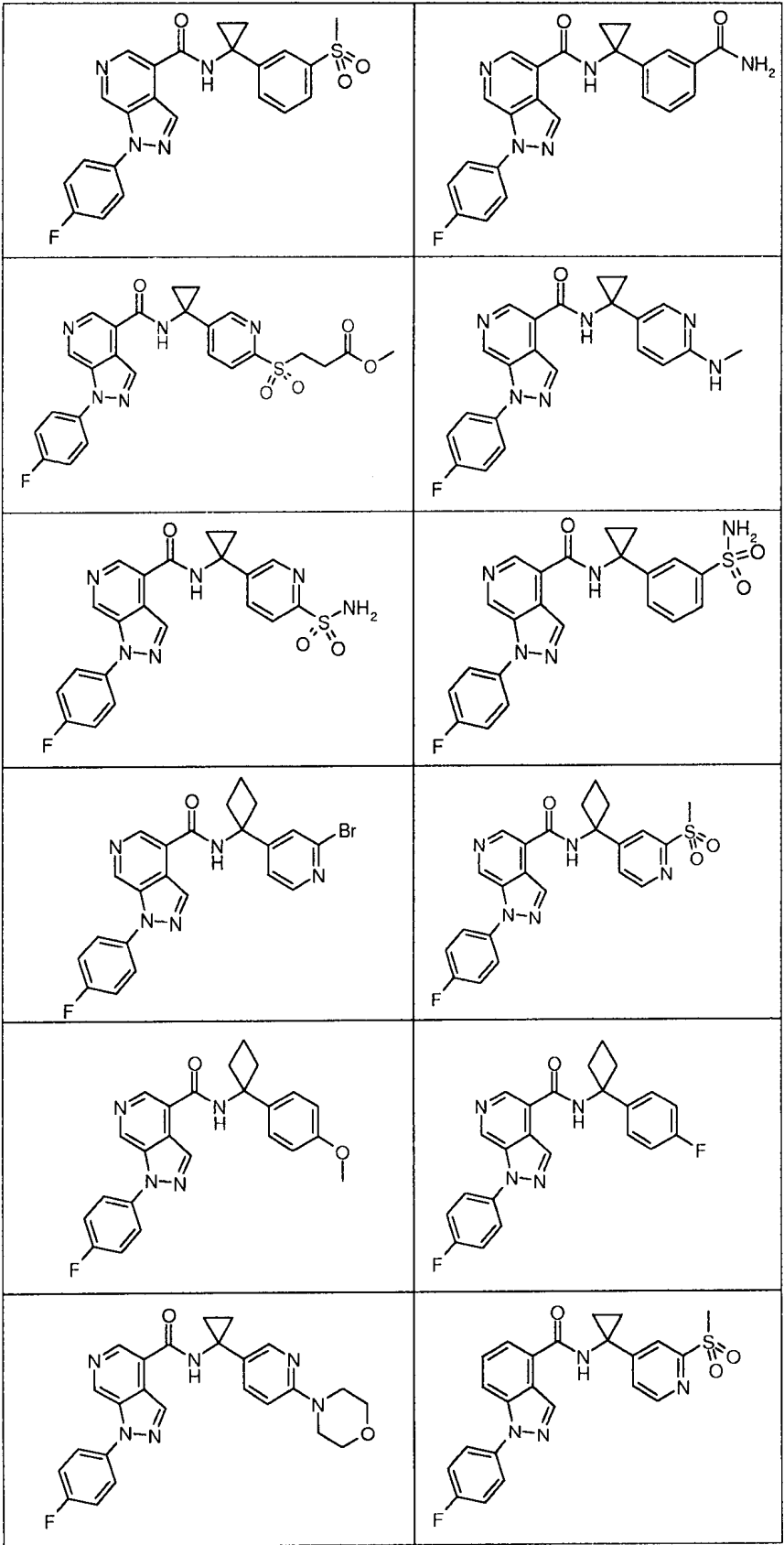
57



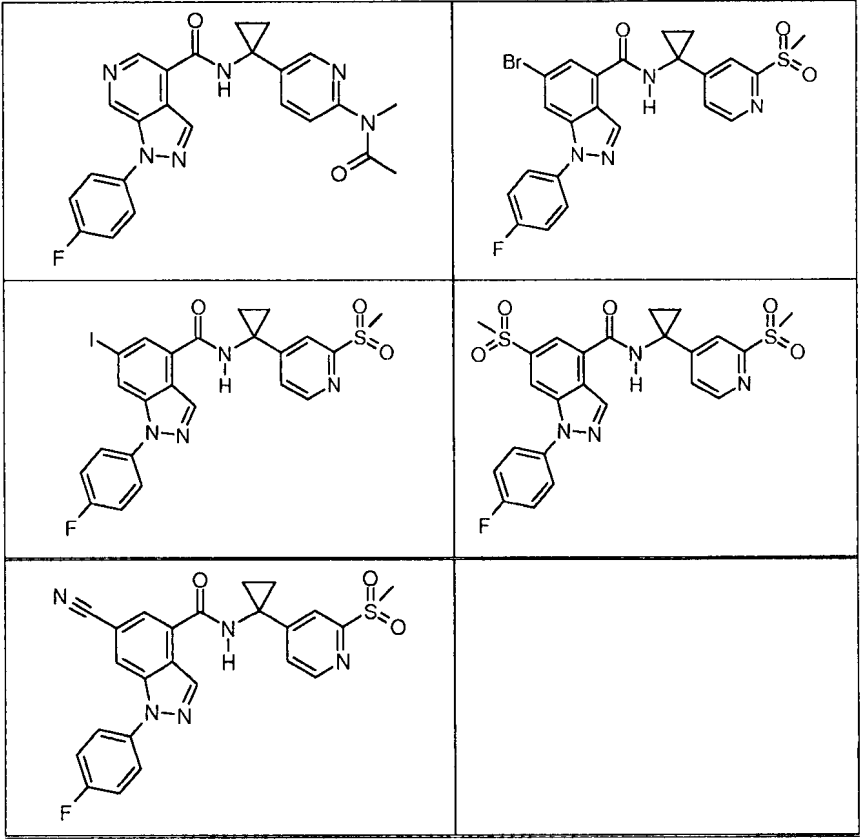


5B



59



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1 and one or more pharmaceutically carriers and/or adjuvants.

17. A method of treating chronic inflammation, allergies, contact dermatitis, psoriasis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type 1 diabetes, inflammatory bowel disease, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, graft versus host disease, Alzheimer's disease, asthma, chronic kidney disease, sepsis, autoimmune myocarditis and systemic lupus erythematosus, comprising administering to a patient a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1.

18. The method according to claim 17 wherein the treatment is for rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

19. The method according to claim 17 wherein the treatment is for rheumatoid arthritis.

20. The method according to claim 17 wherein the treatment is for multiple sclerosis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/053142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D471/04 A61K31/437 A61K31/4439
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/102883 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; CALLAHAN JAMES FRANCIS [US]; KERNS JEFFR) 13 September 2007 (2007-09-13) the whole document	1-20
A	JIE-FEI CHENG ET AL: "CCR1 antagonists", MOLECULAR DIVERSITY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 12, no. 1, 17 June 2008 (2008-06-17), pages 17-23, XP019611778, ISSN: 1573-501X the whole document	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2010

Date of mailing of the international search report

27/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/053142

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007102883 A2	13-09-2007	EP 1940394 A2	09-07-2008
		JP 2009513677 T	02-04-2009
		US 2008262040 A1	23-10-2008

COMPUESTOS DE INDAZOL Y PIRAZOLOPIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CCR1

DATOS DE LA SOLICITUD

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional US N.º de serie 61/253.590 presentada el 21 de octubre de 2009.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a indazoles y pirazolopiridinas que contienen aril- o heteroaril-carbocicilamina, así como a aril- o heteroaril-heterocicilamina que son de utilidad como antagonistas de la actividad de CCR1 y, así, son de utilidad para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos que están mediados o sostenidos a través de la actividad de CCR1 incluyendo enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoidea y esclerosis múltiple. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermediarios de utilidad para estos procesos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor de citoquina quimiotáctico 1 (CCR1) pertenece a una gran familia (>20) de receptores de citoquina quimiotácticos (quimioquinas) que interactúan con quimioquinas específicas (>50) para mediar el tráfico de leucocitos, exocitosis granular, transcripción génica, efectos mitogénicos y apoptosis. Las quimioquinas se conocen bien por su capacidad de mediar el tráfico de leucocitos basales e inflamatorios. La unión de al menos tres quimioquinas (MIP-1 alfa/CCL3, MCP3/CCL7 y RANTES/CCL5) con CCR1 es responsable del tráfico de monocitos, macrófagos y células TH1 a tejidos inflamado de pacientes con artritis reumatoidea (RA) y esclerosis múltiple (MS) (Trebst *et al.* (2001) *American J de Pathology* 159 p. 1701). La proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 alfa), proteína quimioatrayente de macrófagos 3 (MCP-3) y reguladas en la activación, expresadas en células T normales y secretadas (RANTES) se hallan todas en el SNC de pacientes con MS, mientras que MIP-1 alfa y RANTES se hallan en el SNC en el modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune (EAE) de MS (Review: Gerard and Rollins (2001) *Nature Immunology*). Los macrófagos y las células Th1 en la sinovia inflamada de pacientes con RA son principales productores de MIP-1 alfa y RANTES, que reclutan

continuamente leucocitos en los tejidos sinoviales de pacientes RA para propagar la inflamación crónica (Volin *et al.* (1998) *Clin. Immunol. Immunopathology*; Koch *et al.* (1994) *J. Clin. Investigation*; Conlon *et al.* (1995) *Eur. J. Immunology*). El antagonismo de las interacciones entre CCR1 y sus ligandos de quimioquinas es la hipótesis de
 5 bloquear la quimiotaxis de monocitos, macrófagos y células Th1 a tejidos inflamados y mejorar así la inflamación crónica asociada con enfermedades autoinmunes tales como RA y MS.

La evidencia del papel de CCR1 en el desarrollo y el avance de inflamación crónica asociada con encefalitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de
 10 esclerosis múltiple, se basa tanto en la supresión genética como en los antagonistas de CCR1 de moléculas pequeñas. Se mostró que los ratones deficientes de CCR1 exhiben una susceptibilidad reducida (55% vs. 100%) y una severidad reducida (1,2 vs. 2,5) de EAE activa (Rottman *et al.* (2000) *Eur. J. Immunology*). Por otra parte, se mostró que la administración del antagonista de CCR1 de células pequeñas, con
 15 moderada afinidad ($K_i = 120$ nM) por CCR1 de rata, demora el inicio y reduce la gravedad de EAE cuando se administra por vía intravenosa (Liang *et al.* (2000) *J. Biol. Chemistry*). El tratamiento de ratones con anticuerpos específicos del ligando de CCR1 MIP-1 alfa también se mostró efectivo para prevenir el desarrollo de EAE aguda y con recaída al reducir las cantidades de células T y macrófagos reclutados por el
 20 SNC (Karpus *et al.* (1995) *J. Immunology*; Karpus and Kennedy (1997) *J. Leukocyte Biology*). Así, se demostró que al menos un ligando de CCR1 recluta leucocitos en el SNC y propaga inflamación crónica en EAE, al proporcionar luego una validación in vivo para el papel de CCR1 en EAE y MS.

También es significativa la validación in vivo de CCR1 en el desarrollo y la
 25 propagación de inflamación crónica asociada con RA. Por ejemplo, también se mostró que la administración de un antagonista de CCR1 en el modelo de artritis inducido por colágeno (CIA) en ratones DBA/1 es efectivo para reducir la inflamación sinovial y la destrucción de las articulaciones (Plater-Ziberk *et al.* (1997) *Immunology Letters*). Otra publicación describió potentes antagonistas de CCR1 murino que redujo la gravedad
 30 (58%) en artritis inducida por colágeno acelerada con LPS (CIA), cuando se administra por vía oral (*Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15, 2005, 5160-5164). Los resultados publicados de un ensayo clínico en fase Ib con un antagonista de CCR1 oral demostró una tendencia hacia la mejora clínica en ausencia de efectos colaterales adversos (Haringman *et al.* (2003) *Ann. Rheum. Dis.*). Un tercio de los pacientes
 35 lograron una mejora del 20% de los signos y síntomas de artritis reumatoidea (ACR20)

el día 18 y las células CCR1 positivas se redujeron en un 70% en la sinovia de los pacientes tratados, con una significativa reducción de los tipos celulares específicos incluyendo una reducción del 50% en células T CD4⁺, reducción del 50% en células T CD8⁺ y reducción del 34% en macrófagos.

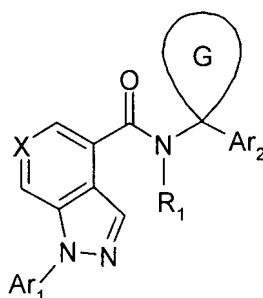
5 Los estudios tales como aquellos citados con anterioridad sustentan un papel para CCR1 en MS y RA y proporcionan una razón terapéutica para el desarrollo de antagonistas de CCR1.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos que bloquean la
10 interacción de CCR1 y sus ligados y, así, son de utilidad para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos que son mediados o sostenidos a través de la actividad de CCR1 incluyendo enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoidea y esclerosis múltiple. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos
15 compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermediarios de utilidad en estos procesos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En su aspecto genérico más amplio, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

X es nitrógeno o C-**R₂**;

Ar₁ es carbociclo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con
25 uno a tres **R_a**;

Ar₂ es carbociclo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres **R_b**;

G cíclico es carbociclo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a

dos R_g ;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

R_2 es hidrógeno o R_a ;

R_a es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alquil C_{1-6} -sulfonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, cicloalquil C_{3-6} -amino, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, acilo C_{1-6} , acilamino C_{1-6} , dialquil C_{1-6} -aminocarbonilo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, $R_3-S(O)_m-NH-$, $R_3-NH-S(O)_m-$, arilo o carboxilo;

R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C_{1-6} , nitro, $-SO_3H$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-C(O)-$, $-(CH_2)_n-NR_cR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $R_3-S(O)_m-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada R_b , de ser posible, está opcionalmente halogenado o sustituido con 1 a 3 alquilo C_{1-6} , hidroxilo, acilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil $C_{1-6}-S(O)_m-$, arilo o carboxilo;

cada R_c , R_d es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilalquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilcicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ o $-(CH_2)_n-NR_eR_f$;

cada R_e , R_f es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , mono- o dialquil C_{1-6} -aminoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o acilo C_{1-6} ;

R_g es alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente halogenado, de forma parcial o total, alquenilo C_{2-6} , carbociclo, alcoxi C_{1-6} , carbociclil-alcoxi C_{1-6} , carbociclil-alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C_{1-6} u oxo;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclil $(CH_2)_{0-1}$, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o dialquil C_{1-6} -amino $(CH_2)_{2-3}N(R_e)-$, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, $-C(O)NR_eR_f$, amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, alcoxi C_{1-6} -carbonilo o acilamino C_{1-6} ;

cada n , y es, de modo independiente, 0-3;

cada m es, de modo independiente, 0-2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

G cíclico es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a dos R_g ;

En una forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de



la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

X es nitrógeno;

Ar₁ es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a tres **R_a**;

Ar₂ es carbociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres **R_b**;

5 **R₁** es hidrógeno;

R_a es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, di-alquil C₁₋₆-amino, metilsulfonilo, halógeno o ciano;

R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C₁₋₆, nitro, $-SO_3H$, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-, $-(CH_2)_n-NR_cR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$, $R_3-S(O)_m-NR_e$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$, $-NR_f-C(O)-$
10 **R_e**, $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada **R_b**, de ser posible, está opcionalmente halogenado o sustituido con 1 a 3 alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-S(O)_m, arilo o carboxilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo(CH₂)₀₋₁, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, mono- o dialquil C₁₋₆-amino(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₆)-, arilo o heteroarilo, cada
15 uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, $-C(O)NR_eR_f$, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o acilamino C₁₋₆.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

20 **Ar₁** es fenilo sustituido con uno a dos **R_a**;

Ar₂ es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos **R_b**;

G cíclico es ciclopropilo o ciclobutilo;

R_a es halógeno;

25 **R_b** es hidroxilo, carboxilo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-SO_3H$, alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃, $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C₁₋₃, $-(CH_2)_n-NR_cR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}$, $R_3-S(O)_2-NR_e$, $R_3-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-NR_cR_d$ o morfolinilo; cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilalquilo C₀₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilcicloalquilo C₃₋₆ o $-(CH_2)_n-C(O)-$
30 **NR_eR_f**;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁₋₆ u oxo.

35 En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

G cíclico es ciclopropilo;

R_a es -F o -Cl;

R_b es -CH₃, carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -CH₂-NR_cR_d, R₃-S(O)_m⁻, R₃-S(O)₂-NR_e⁻, R₃-NR_e-S(O)₂⁻, -NR_f-C(O)-R_e, -C(O)NR_cR_d o morfolinilo;

cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metoxycarbonil-alquilo C₁₋₂⁻, metoxycarbonil-cicloalquil C₃⁻ o -(CH₂)-C(O)-NR_eR_f;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o -CH₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos -OCH₃ u oxo.

En una forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se proporciona en la forma de realización genérica más amplia y en donde

X es C-R₂;

Ar₁ es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a tres **R_a**;

Ar₂ es carbociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres **R_b**;

G cíclico es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a dos **R_g**;

R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno o **R_a**;

R_a es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, di-alquil C₁₋₆-amino, metilsulfonilo, halógeno o ciano;

R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-CO₂alquilo C₁₋₆, nitro, -SO₃H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-, -(CH₂)_n-NR_cR_d, R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁⁻, R₃-S(O)_m-NR_e⁻, R₃-NR_e-S(O)_m(CH₂)₀₋₁⁻, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-(CH₂)_n-NR_cR_d, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada **R_b**, de ser posible, está opcionalmente halogenado o sustituido con 1 a 3 alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-S(O)_m⁻, arilo o carboxilo;

cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilalquilo C₀₋₃, alcoxi C₁₋₆-carbonilcicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f o -(CH₂)_n-NR_eR_f;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, mono- o dialquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclil(CH₂)₀₋₁, mono- o di-alquil C₁₋

6-amino, mono- o dialquil C₁₋₆-amino(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₆)-, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, -C(O)NR_eR_f, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o acilamino C₁₋₆.

5 En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

Ar₁ es fenilo sustituido con uno a dos **R_a**;

Ar₂ es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos **R_b**;

10 **G cíclico** es ciclopropilo o ciclobutilo;

R_a es alquilo C₁₋₃, metilsulfonilo, halógeno o ciano;

R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -CF₃, -CN, -SO₃H, alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₃, -(CH₂)_n-CO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-NR_cR_d, R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, R₃-S(O)₂-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)₂(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-NR_cR_d o morfolinilo;

15 cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilalquilo C₀₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilcicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁₋₆ u oxo.

20 En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

G cíclico es ciclopropilo;

R_a es -F o -Cl, metilo, metilsulfonilo o ciano;

25 **R_b** es -CH₃, carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -(CH₂)-NR_cR_d, R₃-S(O)_m-, R₃-S(O)₂-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e, -C(O)NR_cR_d o morfolinilo;

cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metoxycarbonil-alquilo C₁₋₂-, metoxycarbonil-C₃cicloalquil- o -(CH₂)-C(O)-

30 NR_eR_f;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o -CH₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos -OCH₃ u oxo.

35 En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización de ser aplicable

en la presente con anterioridad y en donde

G cíclico es ciclopropilo o ciclobutilo.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se acaba de proporcionar con anterioridad y en donde

5 **G cíclico** es ciclopropilo.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización de ser aplicable en la presente con anterioridad y en donde

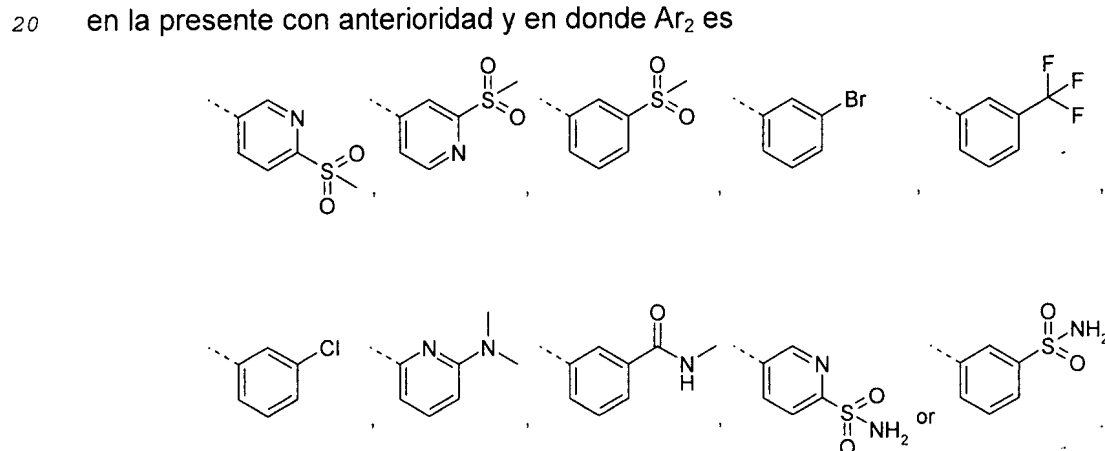
10 **R_c**, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y **R_d** es acilo C₁₋₆, ciano-alquil C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₀₋₃-, alcoxi C₁₋₆-carbonilcicloalquilo C₃₋₁₀ o $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$; cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno, C₁₋₆ alquilo.

En una forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización de ser aplicable en la presente con anterioridad y en donde

15 **Ar₂** es fenilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos **R_b**;

R_b es -SO₂Me, -I, -Br, -Cl, -CF₃, -OMe, -NMe₂, -CONHMe, -SO₂NH₂.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización de ser aplicable en la presente con anterioridad y en donde **Ar₂** es



En otra forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización de ser aplicable en la presente con anterioridad y en donde

25 **R_g** es

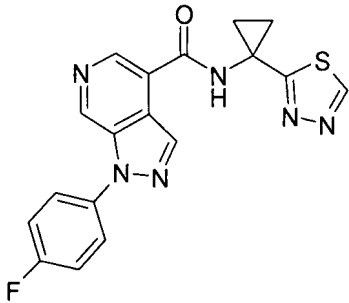
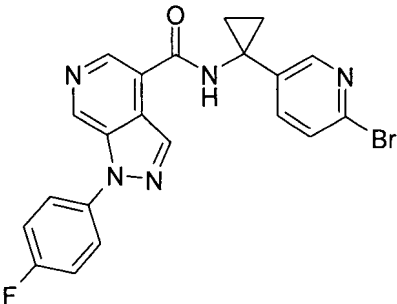
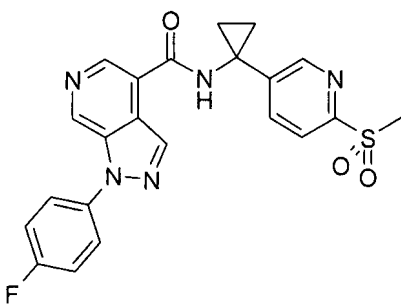
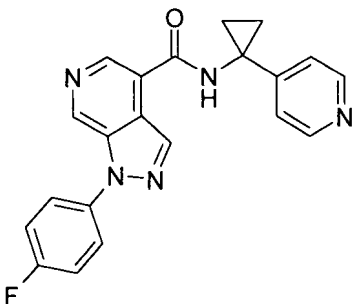
i) alquilo C₁₋₂, -CF₃, alquenilo C₂, fenilo, alcoxi C₁₋₄, carbocicliCH₂O-, carbocicliCH₂- -CH₂OH, hidroxilo, -CO₂alquilo C₁₋₄ u oxo;

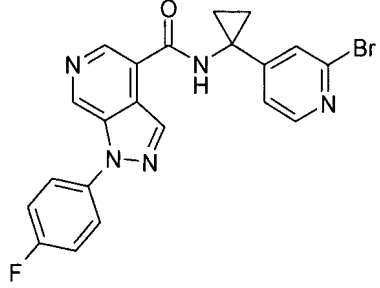
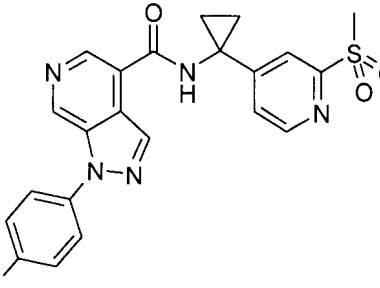
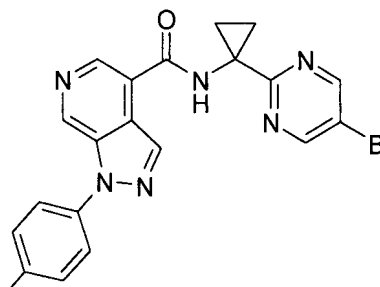
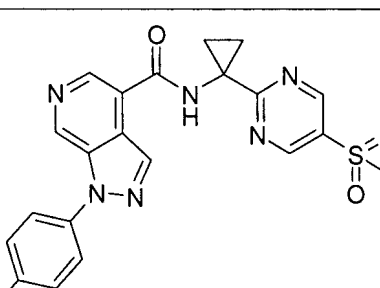
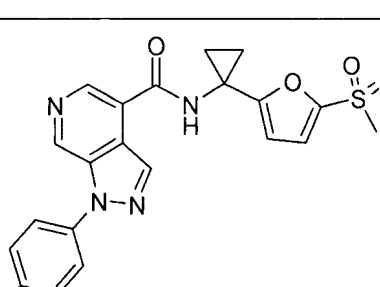
- o
- ii) es metilo, vinilo, -CF₃, fenilo, -CH₂OH o hidroxilo.

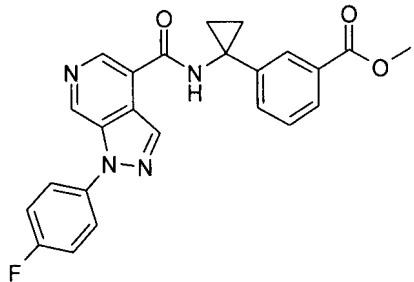
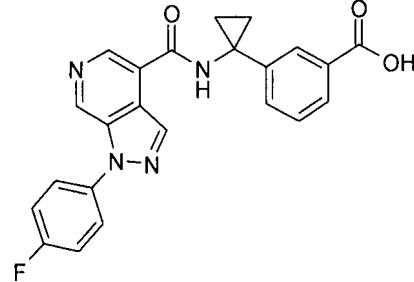
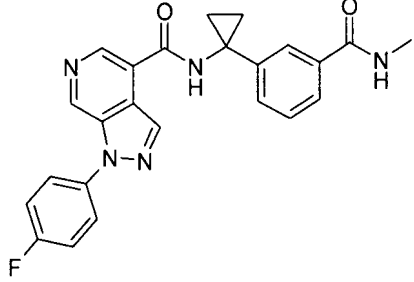
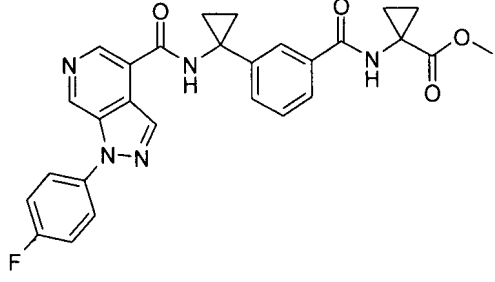
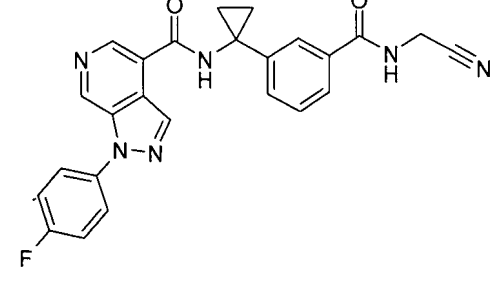
Los siguientes son compuestos representativos de la invención que se pueden preparar por medio de los esquemas de síntesis generales, los ejemplos y los métodos

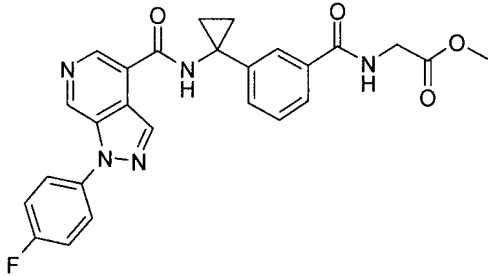
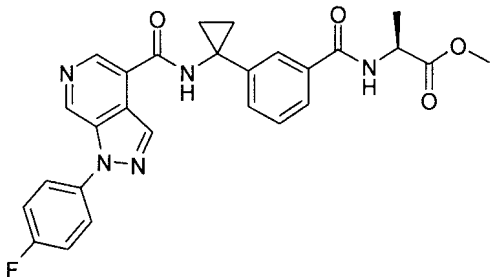
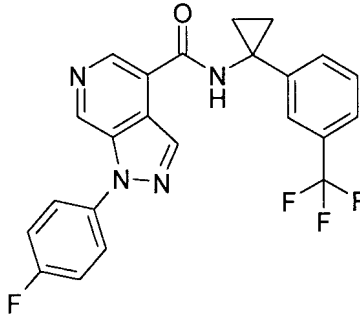
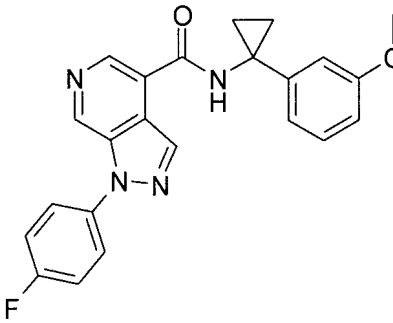
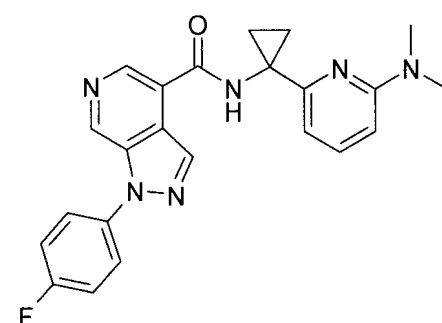
5 conocidos en el arte.

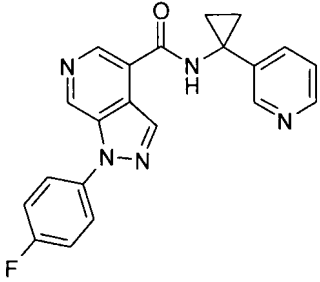
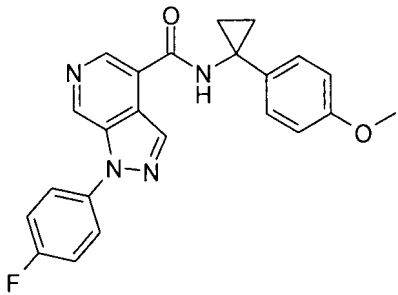
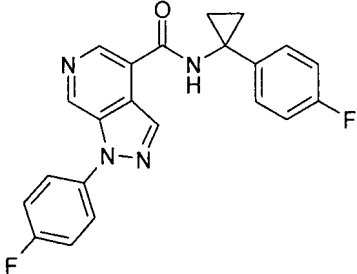
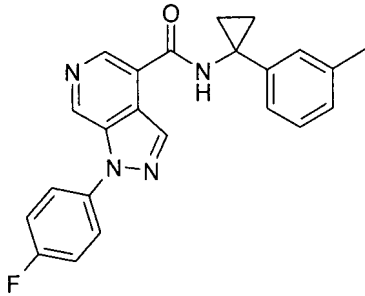
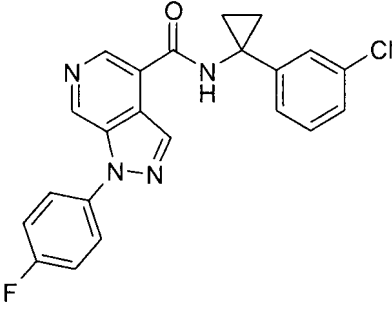
Tabla I

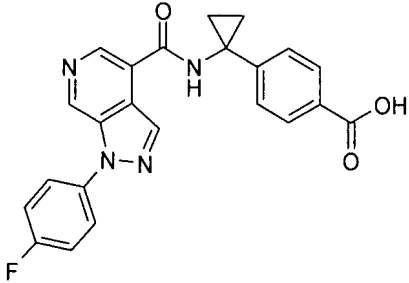
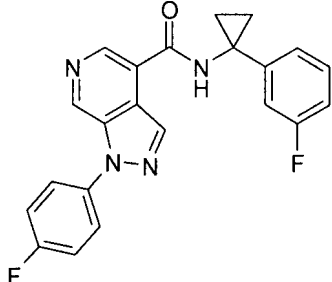
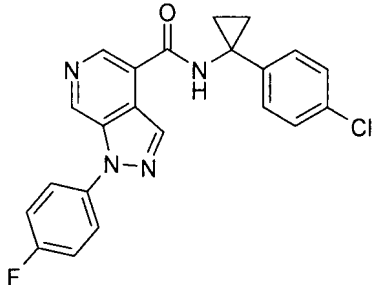
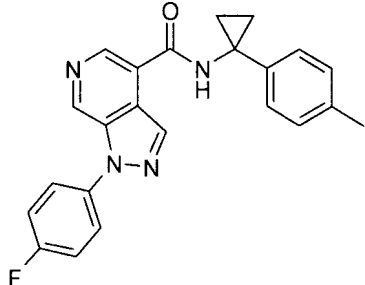
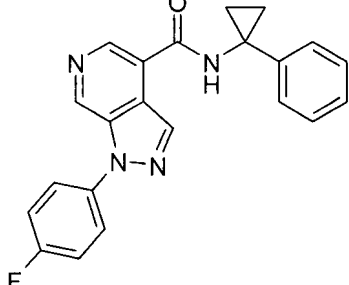
Estructura	Nombre	Datos de HPLC-MS ^(a)	
		Masa observada ^(b)	rt (min)
	(1-(1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	381,60	1,29
	[1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,60; 454,60	1,75
	[1-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,67	1,39
	(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	374,71	1,15

	[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,66; 454,64	1,53
	[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,68	1,38
	[1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	453,21; 455,37	1,54
	[1-(5-metansulfonil-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	453,71	1,39
	[1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	441,13	1,46

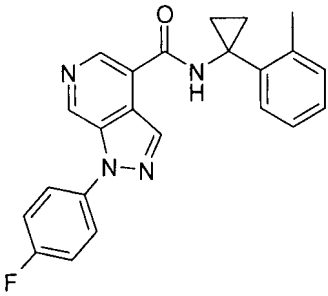
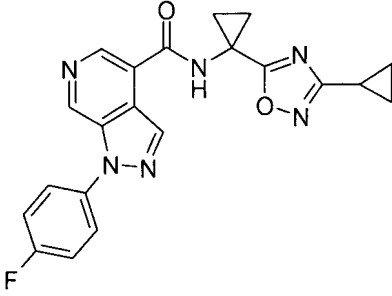
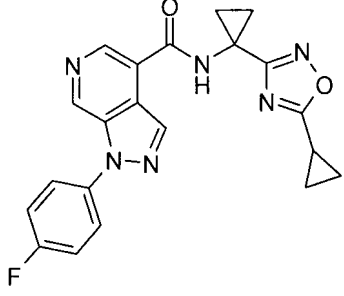
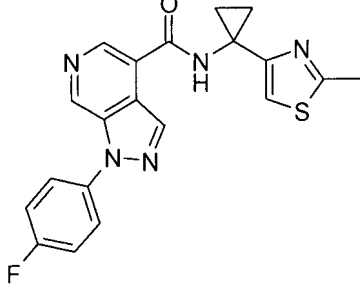
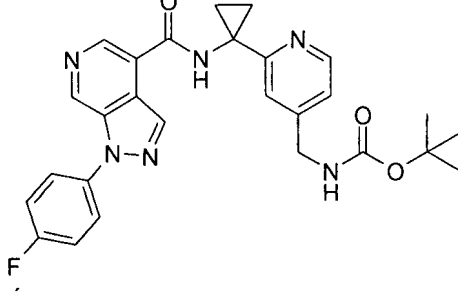
	éster metílico del ácido 3-(1- {[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carbonil]-amino}-ciclopropil)- benzoico	431,22	1,61
	ácido 3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)- 1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carbonil]-amino}-ciclopropil)- benzoico	417,20	1,43
	[1-(3-metilcarbamoil-fenil)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	430,19	1,37
	éster metílico del ácido 1-[3- (1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carbonil]-amino}-ciclopropil)- benzoilamino]- ciclopropancarboxílico	514,26	1,44
	{1-[3-(cianometil-carbamoil)- fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	455,17	1,42

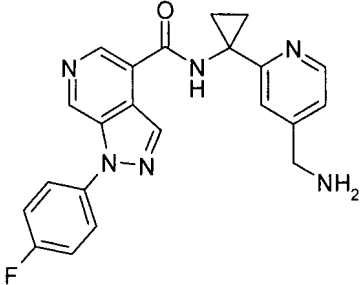
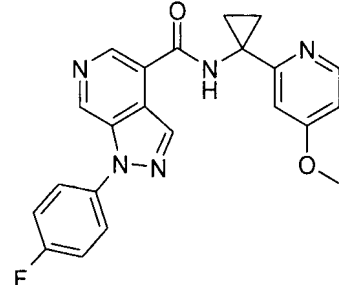
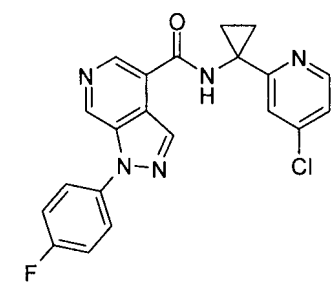
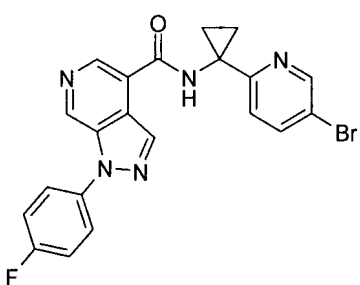
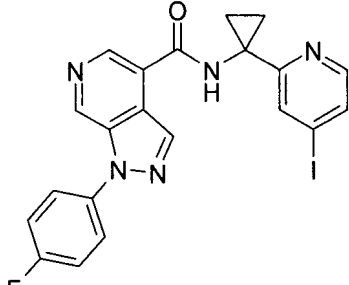
	éster metílico del ácido [3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzoilamino]-acético	488,20	1,41
	éster metílico del ácido (<i>S</i>)-2-[3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzoilamino]-propiónico	502,27	1,47
	[1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	441,07	1,07
	[1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	404,03	0,95
	[1-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	417,27	0,7

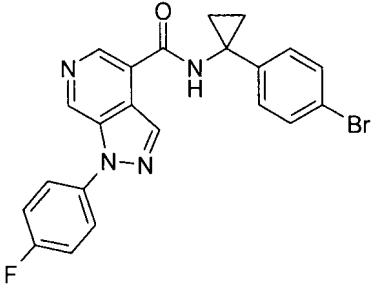
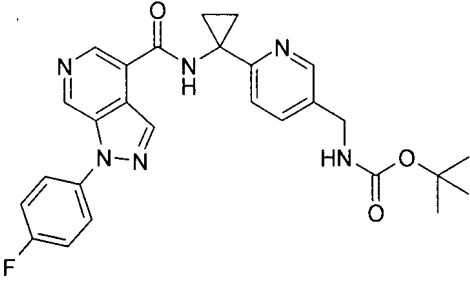
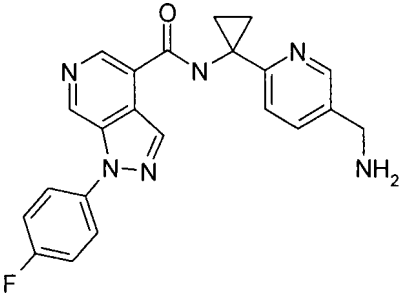
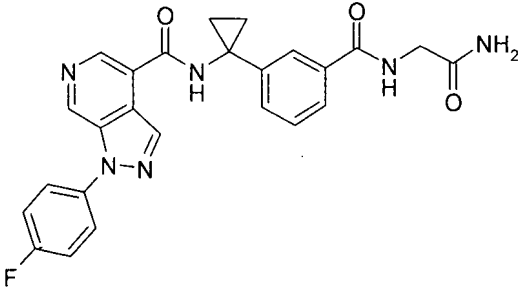
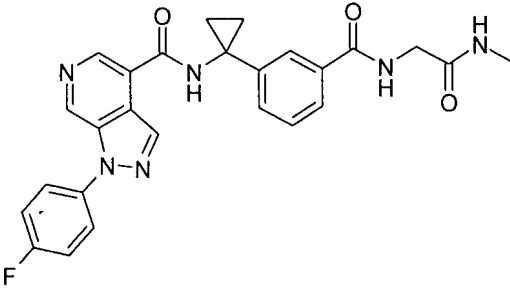
	(1-piridin-3-il-ciclopropil)- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- c]piridin-4-carboxílico	374,14	0,56
	[1-(4-metoxi-fenil)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4-c]piridin-4- carboxílico	403,99	0,94
	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- c]piridin-4-carboxílico	391,02	0,97
	(1- <i>m</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)- 1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4- carboxílico	387,10	1,01
	[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- c]piridin-4-carboxílico	407,20	1,03

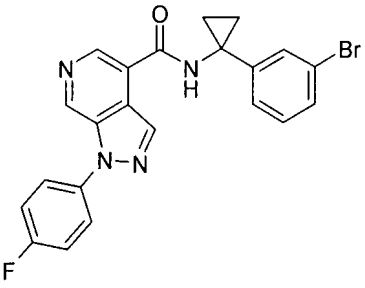
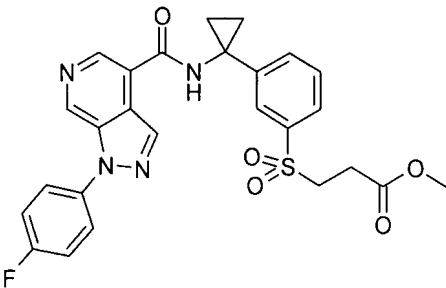
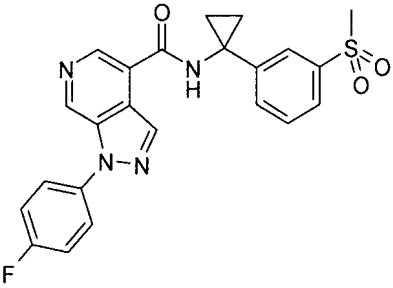
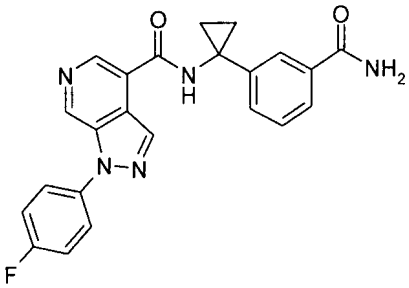
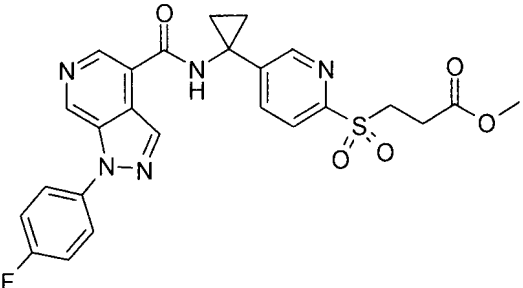
	ácido 4-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico	417,19	0,8
	[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	391,98	0,97
	[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	407,13	1,04
	(1- <i>p</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	387,50	1,02
	(1-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	373,97	0,95

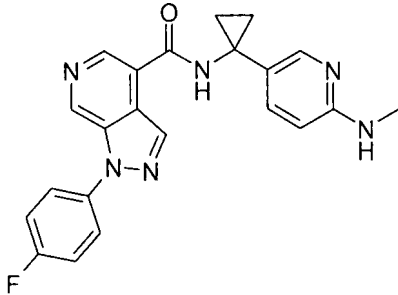
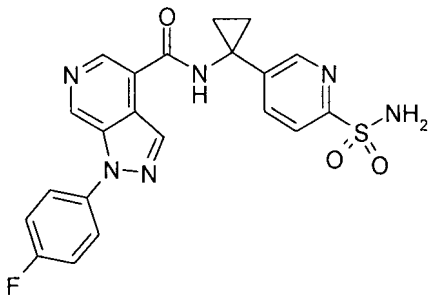
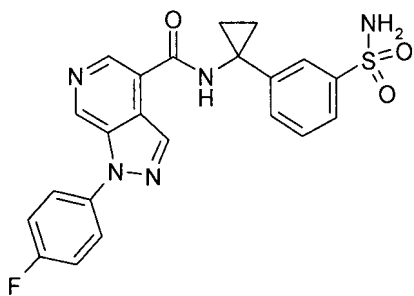
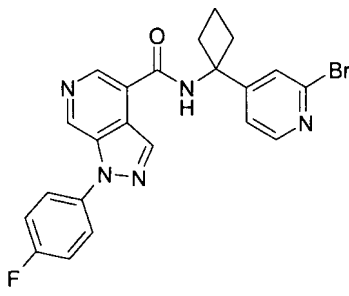
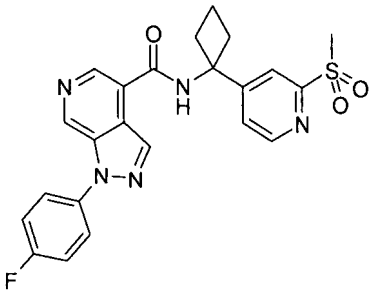
63

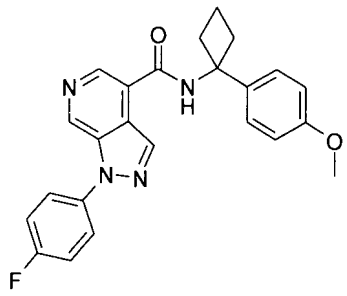
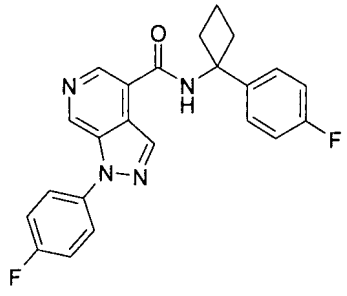
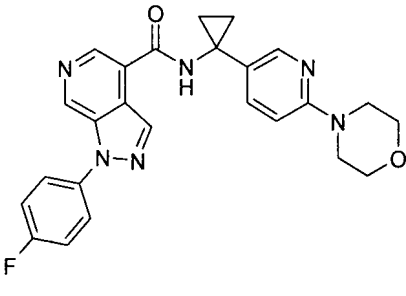
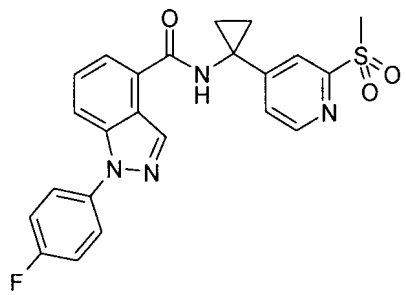
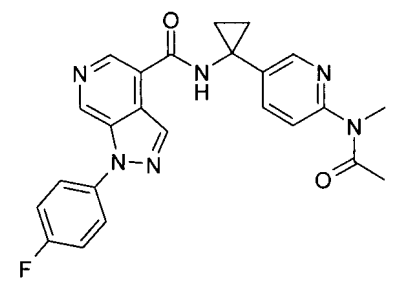
	(1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-carboxylic acid)-(1-methylcyclopropyl)-amide	388,27	1,02
	[1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-cyclopropyl]-amide of 1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-carboxylic acid	404,93	0,89
	[1-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-amide of 1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-carboxylic acid	405,11	0,86
	[1-(2-methylthiazol-4-yl)-cyclopropyl]-amide of 1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-carboxylic acid	394,15	0,84
	tert-butyl ester of 2-((1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-carbonyl-amino)-cyclopropyl)-pyridin-4-ylmethylcarbamate	503,30	0,83

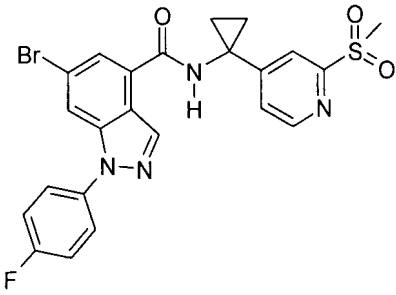
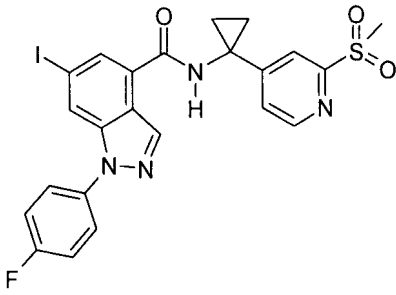
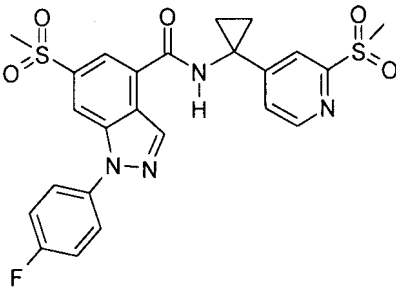
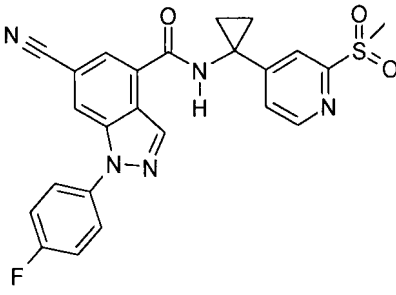
	[1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	403,17	0,51
	[1-(4-metoxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	404,20	0,58
	[1-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	408,13	0,92
	[1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	452,10; 454,07	0,97
	[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	500,12	0,96

	[1-(4-bromo-fenil)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	451,10; 453,06	1,06
	éster ter-butílico del ácido [6- (1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carbonil]-amino}-ciclopropil)- piridin-3-ilmetil]-carbámico	503,31	0,88
	[1-(5-aminometil-piridin-2-il)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	403,18	0,53
	{1-[3-(carbamoilmetil- carbamoil)-fenil]-ciclopropil}- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	473,23	1,25
	{1-[3-(metilcarbamoilmetil- carbamoil)-fenil]-ciclopropil}- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	487,24	1,28

	[1-(3-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	451,10; 452,99	1,68
	éster metílico del ácido 3-[3-(1-[(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil]-bencensulfonil]-propiónico	523,21	1,50
	[1-(3-metansulfonil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	451,24	1,45
	[1-(3-carbamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	416,23	1,33
	éster metílico del ácido 3-[5-(1-[(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil]-piridin-2-sulfonil]-propiónico	524,23	1,40

	[1-(6-metilamino-piridin-3-il)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	403,21	1,24
	[1-(6-sulfamoil-piridin-3-il)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	453,13	1,33
	[1-(3-sulfamoil-fenil)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	452,22	1,39
	[1-(2-bromo-piridin-4-il)- ciclobutil]-amida del ácido 1- (4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	466,14; 468,08	1,61
	[1-(2-metansulfonil-piridin-4- il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4- carboxílico	466,14	1,43

	[1-(4-metoxi-fenil)-ciclobutil]- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- c]piridin-4-carboxílico	417,58	1,02
	[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]- amida del ácido 1-(4-fluoro- fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- c]piridin-4-carboxílico	405,09	1,05
	[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)- ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4-c]piridin-4- carboxílico	459,21	1,27
	[1-(2-metansulfonil-piridin-4- il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> - indazol-4-carboxílico	451,16	1,50
	{1-[6-(acetil-metil-amino)- piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)- 1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-4- carboxílico	445,24	1,46

	[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	529,07; 531,06	1,63
	[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	577,08	1,65
	[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metansulfonil-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	529,15	1,47
	[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-Ciano-1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-carboxílico	476,15	1,53

(a) Ver la sección de ejemplos de síntesis para métodos HPLC-MS.
(b) [M+H]⁺ observado se informa para todos los compuestos. Para compuestos que contienen bromo, se informa [M+H]⁺ observado para dos isótopos de bromo (es decir, ⁷⁹Br y ⁸¹Br).

5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para todos los compuestos revelados con anterioridad en esta solicitud, en el evento de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se ha de entender que el compuesto es definido por la estructura.

La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas, que contienen

como sustancia activa uno o varios compuestos de la invención o sus derivados farmacéuticamente aceptables, opcionalmente combinados con excipientes y/o portadores convencionales.

Los compuestos de la invención también incluyen sus formas isotópicamente rotuladas. Una forma isotópicamente rotulada de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo pero por el hecho de que uno o varios átomos de dicho agente activo fueron reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico de dicho átomo que usualmente se halla en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que son fácilmente asequibles en comercios y que se pueden incorporar en un agente activo de una combinación de la presente invención de acuerdo con procedimientos bien establecidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, *por ejemplo*, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un agente activo de una combinación de la presente invención, uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos que contiene uno o varios de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se contempla dentro del alcance de la presente invención.

La invención incluye el uso de cualquier compuesto de los descritos con anterioridad que contienen uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los isómeros se han de definir como enantiómeros y diastereómeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S o una combinación de configuraciones.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos que usan todos estos tautómeros.

Todos los términos usados en la presente memoria descriptiva, a menos que se establezca otra cosa, se han de entender en su significado común tal como se conoce en el arte. Por ejemplo, "alcoxi C_{1-4} " es un alquilo C_{1-4} con un oxígeno terminal, tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo se han de entender como ramificados o no ramificados de ser estructuralmente posible y a menos que se especifique otra cosa. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

Los carbociclos incluyen anillos hidrocarbonatos que contienen de tres a doce

átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos. Los sistemas de anillos no aromáticos pueden ser mono- o poliinsaturados. Los carbociclos preferidos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, 5 fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo. Ciertos términos para cicloalquilo tales como ciclobutanilo y ciclobutilo se usarán de modo indistinto.

El término "heterociclo" se refiere a un radical monocíclico estable no aromático de 4-8 miembros (pero, con preferencia, de 4 ó 6 miembros) o bicíclico no aromático de 8-11 miembros o heterociclo espirocíclico que puede ser saturado o insaturado. 10 Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y uno o varios, con preferencia de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo se puede unir por medio de cualquier átomo del ciclo que da como resultado la creación de una estructura estable.

15 El término "heteroarilo" se debe entender como un anillo monocíclico aromático de 5-8 miembros o bicíclico de 8-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S.

A menos que se establezca otra cosa, heterociclos y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, furanilo, piranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 20 benzimidazolilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolinilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, purinilo, quinolinilo, dihidro-2H-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, indolilo, 25 isoindolilo, benzofuranilo, benzopiranilo y benzodioxolilo.

El término "heteroátomo" tal como se usa en la presente se ha de entender como átomos distintos de carbono tales como O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo o cadenas de carbono, uno o varios átomos de carbono se pueden reemplazar opcionalmente por heteroátomos: O, S o N, se ha de 30 entender que, si N no está sustituido, entonces es NH, también se debe entender que los heteroátomos pueden reemplazar átomos de carbono terminales o átomos de carbono internos dentro de una cadena de carbonos ramificada o no ramificada. Estos grupos se pueden sustituir tal como se describe anteriormente por grupos tales como oxo para dar definiciones tales como, pero sin limitación: alcoxicarbonilo, acilo, amido y tioxo. 35

El término "arilo" tal como se usa en la presente se debe entender como carbociclo o heteroarilo aromático tal como se define en la presente. Cada arilo o heteroarilo, a menos que se especifique otra cosa, incluye su derivado parcial o completamente hidrogenado. Por ejemplo, el quinolinilo puede incluir
5 decahidroquinolinilo y tetrahidroquinolinilo, naftilo puede incluir sus derivados hidrogenados tales como tetrahidranaftilo. Otros derivados parcial o completamente hidrogenados de los compuestos de arilo y heteroarilo descritos en la presente serán obvios para un experto en el arte.

Tal como se usa en la presente, "nitrógeno" y "azufre" incluyen cualquier forma
10 oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C_{1-6} , a menos que se especifique otra cosa, se ha de entender como que incluye -S(O)-alquilo C_{1-6} y -S(O)₂-alquilo C_{1-6} .

El término "alquilo" se refiere a un radical alifático saturado que contiene de uno a diez átomos de carbono o un radical hidrocarbonado alifático mono- o poliinsaturado
15 que contiene de dos a doce átomos de carbono. Un radical hidrocarbonado alifático mono- o poliinsaturado debe contener al menos un enlace doble o triple, respectivamente. "Alquilo" se refiere tanto a grupos alquilo ramificados como no ramificados. Se debe entender que cualquier término de combinación que usa un prefijo "alk" o "alquilo" se refiere a análogos de acuerdo con la definición anterior de
20 "alquilo". Por ejemplo, los términos tales como "alcoxi", "alquitio" se refieren a grupos alquilo ligados con un segundo grupo por medio de un átomo de oxígeno o azufre. "Alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo ligado a un grupo carbonilo (C=O).

El término "halógeno" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se debe entender como bromo, cloro, flúor o yodo, con preferencia flúor. Las definiciones
25 "halogenado", "parcial o completamente halogenado"; parcial o completamente fluorado; "sustituido con uno o varios átomos de halógeno", incluyen, por ejemplo, derivados mono, di o trihalo en uno o varios átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitativo sería -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

Cada alquilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo o sus análogos descritos en
30 la presente se han de entender, de forma opcional, como parcial o completamente halogenados.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos que son contemplados como 'químicamente estables' tal como apreciará un experto en el arte. Por ejemplo, un compuesto que tendría una 'valencia pendiente' o un 'carbanión' no son compuestos
35 contemplados por los métodos de la invención revelados en la presente.



La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable o cualquier otro compuesto que, después de la administración al paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de utilidad para la invención o un metabolito farmacológicamente activo o uno de sus residuos farmacológicamente activo. Un metabolito farmacológicamente activo se ha de entender como cualquier compuesto de la invención capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfúrico y bencensulfónico.

Otros ácidos, tales como ácido oxálico, mientras no sean en sí farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales de utilidad como intermediarios en la obtención de compuestos y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (*por ejemplo*, sodio), sales de metal alcalinotérreo (*por ejemplo*, magnesio), sales de amonio y sales de N-(alquilo C_1-C_4) $_4^+$.

Además, dentro del alcance de la invención está el uso de profármacos de compuestos de la invención. Los profármacos incluyen aquellos compuestos que, después de una simple transformación química, se modifican para producir compuestos de la invención. Las transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando un profármaco se administra a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto revelado en la presente con anterioridad, impartiendo así el efecto farmacológico deseado.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar usando los métodos de síntesis generales descritos más abajo, que también constituyen parte de la invención.

MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

La invención proporciona adicionalmente métodos para preparar compuestos de la fórmula I. Los compuestos de la invención se pueden preparar por medio de métodos generales y ejemplos presentados más abajo y métodos conocidos por los expertos en el arte e informados en la literatura química.

A menos que se especifique otra cosa, solventes, temperaturas, presiones y

otras condiciones de reacción pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en el arte. Los procedimientos específicos son proporcionados en la sección de ejemplos de síntesis.

Los intermediarios de aril- o heteroaril-cicloalquilamina son comercialmente
5 asequibles, se preparan de acuerdo con los procedimientos generales o las referencias descritas más abajo (incorporados por referencia en la presente en su totalidad) o se pueden preparar por un experto en el arte usando los métodos descritos en la literatura química.

Aril- o heteroaril-ciclopropilamina se pueden sintetizar por medio de
10 ciclopropanación mediada por alcóxido de titanio de los correspondientes aril- o heteroarilnitrilos con reactivos de Grignard (Szymoniak, J. *et al. J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965 y Bertus, P. *et al. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7133) o con reactivos de zinc (de Meijere, A. *et al. Org. Lett.* 5, **2003**, 753). De modo alternativo, las aril-ciclopropilaminas se pueden sintetizar a partir de arilnitrilos o ésteres de arilo por
15 medio de cicloalquilación (*por ejemplo*, Jonczyk, A. *et al. Org. Prep. Proc.* 27, **1995**, 355), seguido de conversión del grupo nitrilo o éster en un ácido carboxílico, reordenamiento de Curtius del ácido carboxílico resultante en un éster carbámico (*por ejemplo*, Hanano, T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, **2000**, 881) y desprotección del éster carbámico resultante.

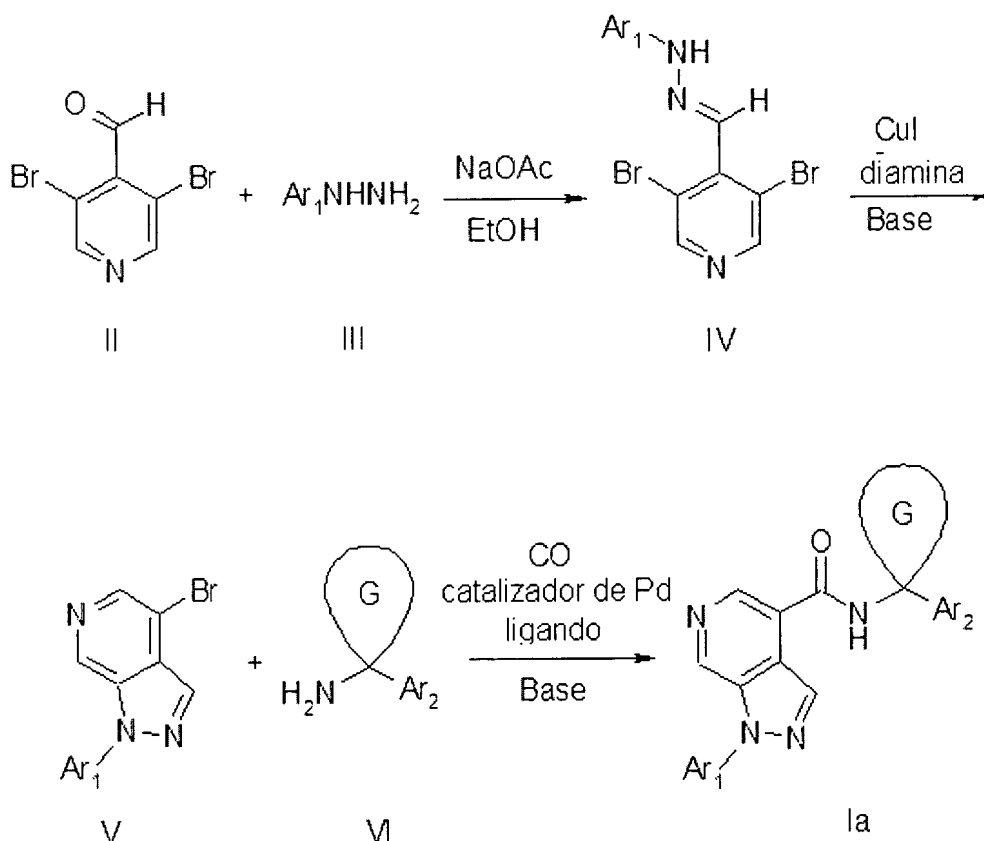
20 Las formaciones de enlaces amida se pueden llevar a cabo por condiciones de acoplamiento estándar bien conocidas en el arte (*por ejemplo*, Bodanszky, M. The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, **1984**, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad), tales como reacción de un ácido carboxílico y una amina en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-
25 hidroxibenzotriazol. El progreso de la reacción se puede controlar por medio de métodos convencionales tales como cromatografía de capa fina (TLC). Los intermediarios y productos se pueden purificar por medio de métodos conocidos en el arte, incluyendo cromatografía en columna, HPLC o recristalización.

Los métodos descritos más abajo y en la sección de ejemplos de síntesis se
30 pueden usar para preparar compuestos de la fórmula Ia (es decir, compuestos de la fórmula I en donde X es nitrógeno, Esquemas I, II y III) y compuestos de la fórmula Ib (es decir, compuestos de la fórmula I en donde X es C-R₂, Esquemas IV y V). En los siguientes esquemas, Ar₁, Ar₂, G cíclico, X, R₁ y R₂, pueden tener los significados definidos en la descripción detallada de los compuestos de la fórmula I.

35 Los compuestos de la fórmula Ia se pueden preparar de acuerdo con los

Esquemas I-III.

Esquema I

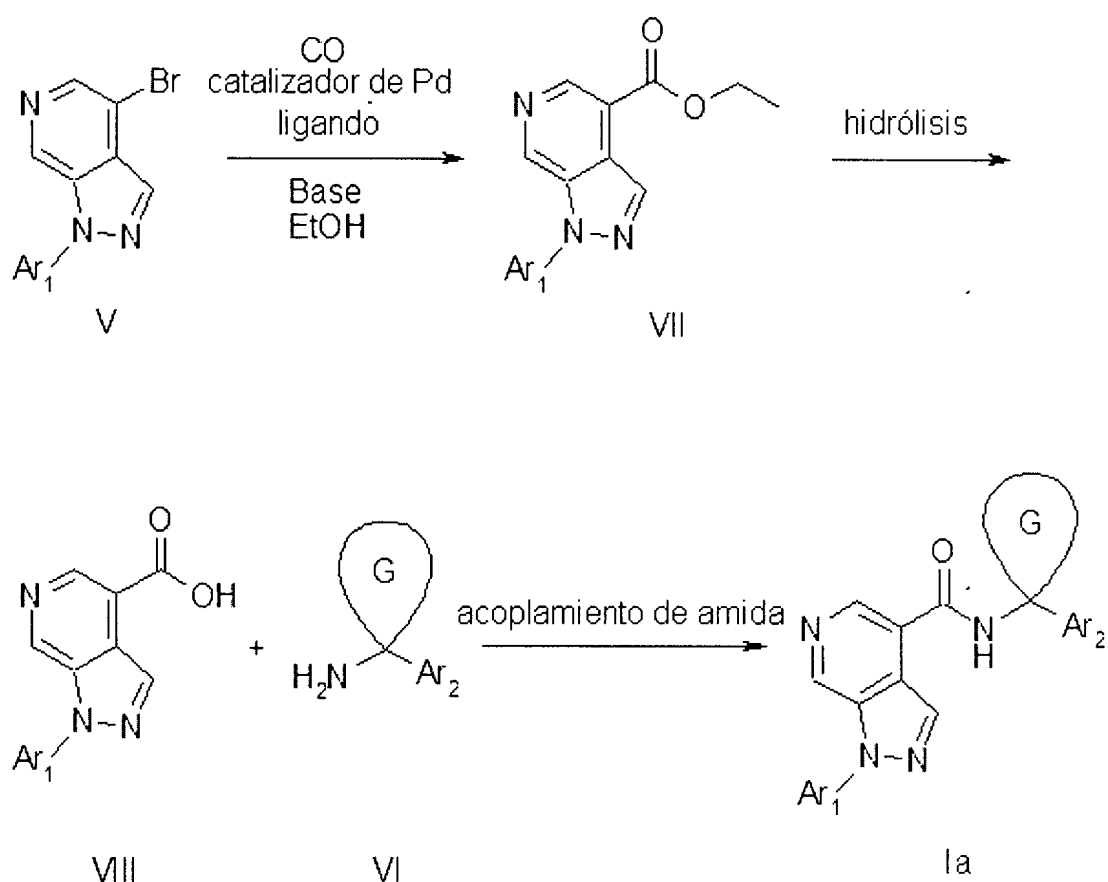


5 Tal como se ilustra en el Esquema I, una hidrazina de la fórmula III apropiada (base libre o una forma salina apropiada tales como una sal clorhidrato) que lleva Ar_1 se puede hacer reaccionar con 3,5-dibromo-4-piridincarboxaldehído II en presencia de acetato de sodio y en un solvente apropiado tales como EtOH para proporcionar la hidrazona de la fórmula IV. El compuesto de la fórmula IV se puede ciclar en presencia

10 de reactivos apropiados tales como un ligando de diamina (por ejemplo, *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexan-1,2-diamina), una sal de cobre (por ejemplo, CuI), una base (por ejemplo, K_2CO_3) y un solvente (por ejemplo, *N*-metil-2-pirrolidinona) para proporcionar el compuesto de la fórmula V. El bromo-azaindazol V se puede calentar en un

15 recipiente a presión sellado con una amina apropiada de la fórmula VI en presencia de reactivos de acoplamiento cruzado apropiados tales como un catalizador de Pd (por ejemplo, $Pd(PhCN)_2Cl_2$), un ligando [por ejemplo, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf)], una base (por ejemplo, Et_3N) y un solvente (por ejemplo, tolueno), bajo una atmósfera de CO que está presurizada (con preferencia a aproximadamente 15 bars) para obtener el compuesto deseado de la fórmula Ia.

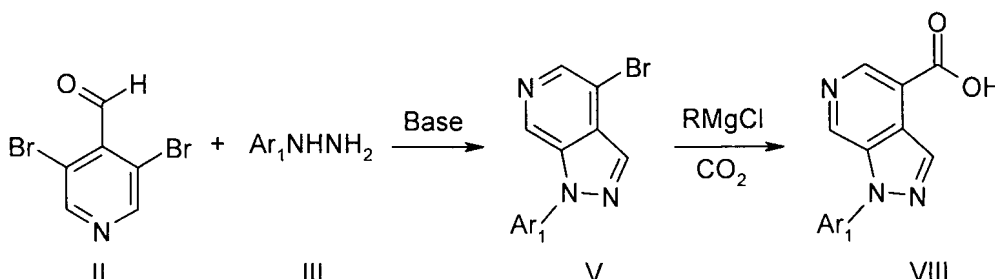
Esquema II



De modo alternativo, los compuestos de la fórmula Ia se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general ilustrado en el Esquema II. El bromo-azaindazol de la fórmula V se puede calentar bajo atmósfera de CO presurizada, en presencia de un catalizador de Pd apropiado, ligando y base tal como se describió con anterioridad en etanol absoluto para proporcionar el éster etílico de la fórmula VII, que se puede hidrolizar con una base de hidróxido apropiada (por ejemplo, KOH) en un sistema solvente apropiado tales como metanol acuoso para obtener el ácido carboxílico de la fórmula de VIII. El ácido carboxílico VIII se puede hacer reaccionar con una amina apropiada de la fórmula VI en condiciones de acoplamiento de amida bien conocidas en el arte. Por ejemplo, el ácido VIII se puede tratar con un reactivo activante apropiado tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) en presencia de una amina apropiada de la fórmula VI, una base apropiada (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-

diisopropiletilamina) en un solvente apropiado (por ejemplo, dimetilformamida o *N*-metilpirrolidinona) para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula Ia.

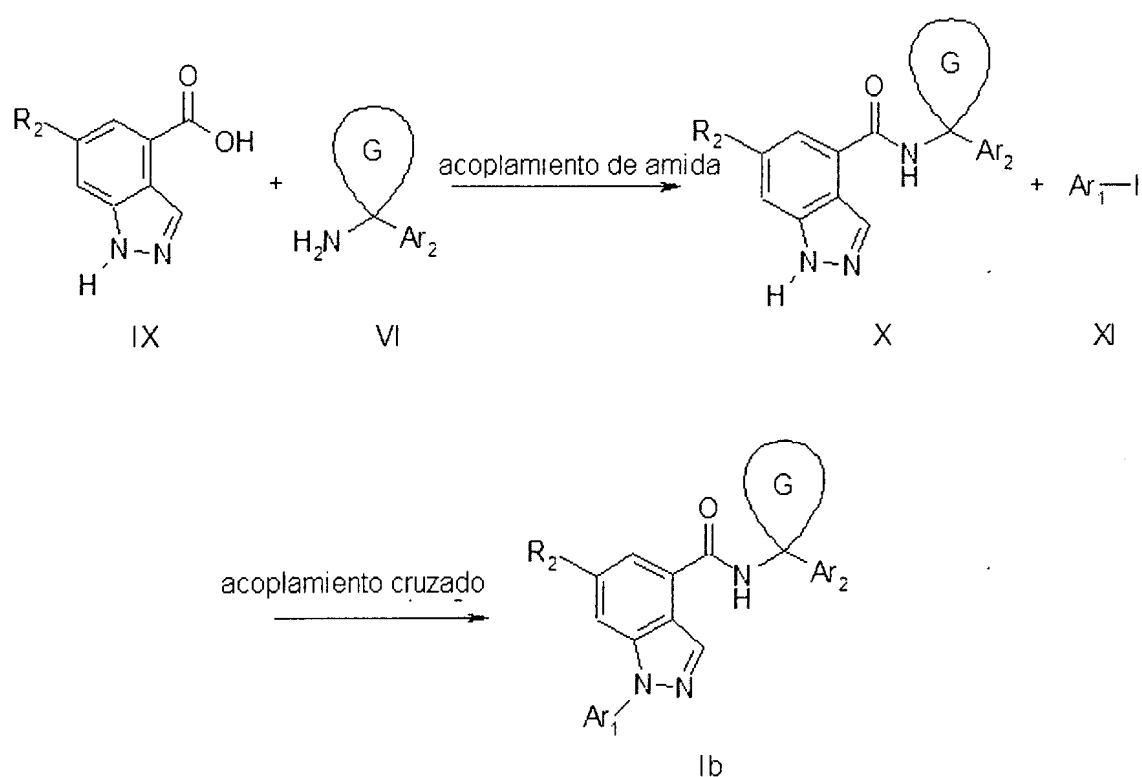
Esquema III



De modo alternativo, el ácido carboxílico de la fórmula VIII se puede preparar de acuerdo con la secuencia de síntesis mostrada en el Esquema III. Un compuesto de la fórmula II se puede hacer reaccionar con una hidrazina apropiada de la fórmula III (base libre o una forma salina apropiada tales como una sal de clorhidrato) usando un solvente aprótico polar (por ejemplo, NMP, DMF, DMAC o DMPU) en presencia de una base (por ejemplo, KOH acuoso, NaOH acuoso, LiOH acuoso, CsOH acuoso, NaOMe, NaOEt, KOt-Bu o KOt-amilo), a una temperatura apropiada (con preferencia a aproximadamente 80 °C) para proporcionar el compuesto de la fórmula V. Bromoazaindazol V se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard apropiado (por ejemplo, R-MgCl donde R se puede seleccionar de isopropilo, n-butilo, sec-butilo y ciclohexilo) y CO₂ en un solvente aprótico polar apropiado tales como THF, MTBE, Et₂O, DME o dioxano, a una temperatura de reacción apropiada (con preferencia a aproximadamente -20 °C) para obtener el ácido carboxílico de la fórmula VIII, que se puede convertir en los compuestos de la fórmula Ia tal como se describió con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula Ib se pueden preparar tal como se indica en los Esquemas IV y V. En estos esquemas, Ar₁, Ar₂, G, X, R₁ y R₂ pueden tener los significados definidos en la descripción detallada de los compuestos de la fórmula I.

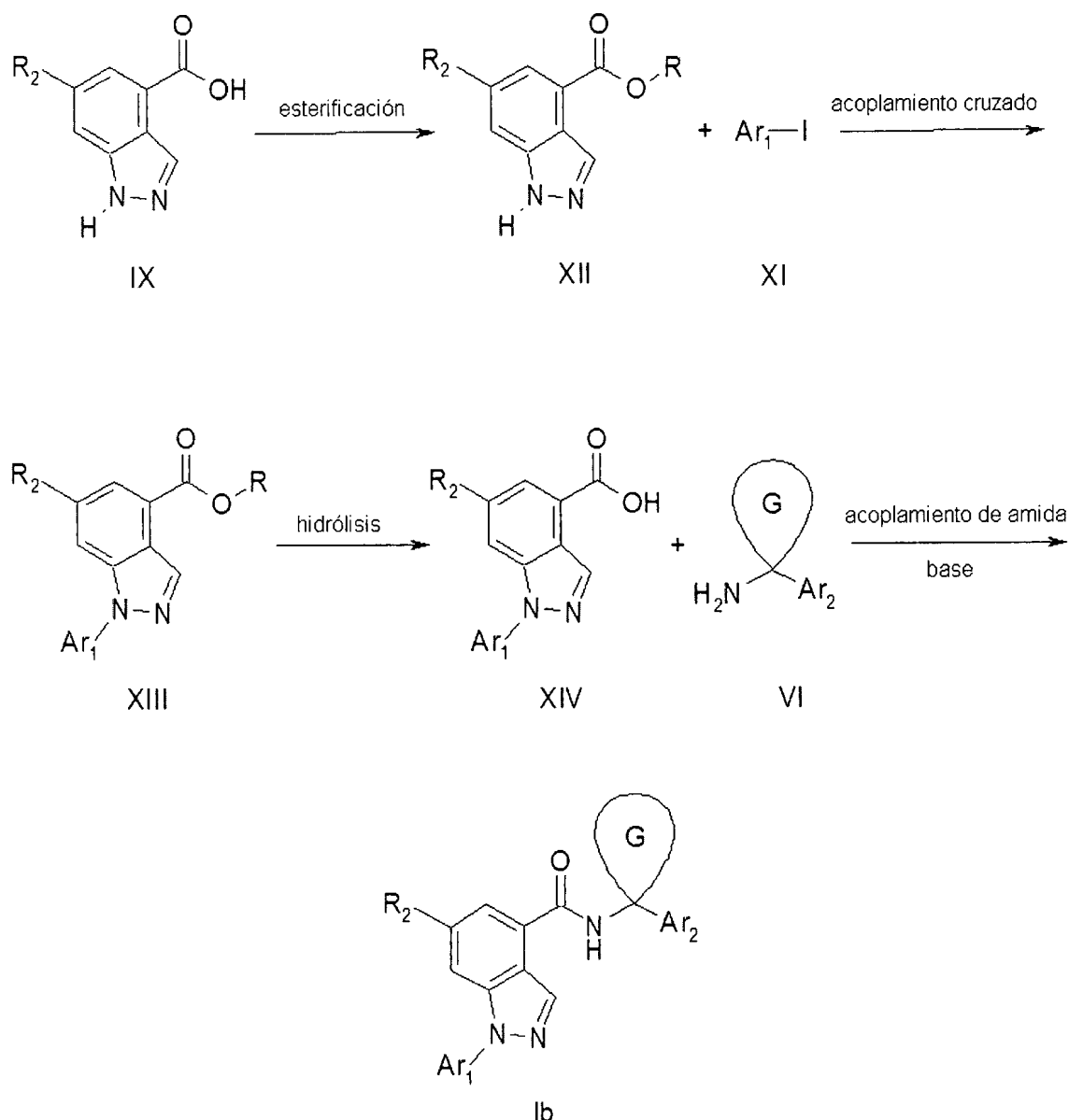
Esquema IV



Tal como se representa en el Esquema IV, un ácido indazol-4-carboxílico de la fórmula IX se puede acoplar con una amina apropiada de la fórmula VI usando condiciones de acoplamiento de enlace amida bien conocidas en el arte tales como las descritas con anterioridad. La indazol-4-carboxamida resultante se puede hacer reaccionar con un haluro de arilo apropiado de la fórmula XI en condiciones de acoplamiento cruzado que se conocen en la literatura química tales como calentamiento a una temperatura apropiada (con preferencia a aproximadamente 120 °C), en presencia de reactivos apropiados tales como un catalizador (por ejemplo, CuI), una base (por ejemplo, K₂CO₃) y un ligando (por ejemplo, *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina racémica), en un solvente apropiado (por ejemplo, DMF) para proporcionar el compuesto de la fórmula Ib.

De modo alternativo, los compuestos de la fórmula Ib se pueden sintetizar tal como se ilustra en el Esquema V.

Esquema V



Un ácido indazol-4-carboxílico de la fórmula IX se puede transformar en su correspondiente éster carboxílico de la fórmula XII usando condiciones de esterificación bien conocidas en el arte tales como tratamiento con trimetilsilildiazometano en un sistema de solventes apropiado (por ejemplo, metanol y tolueno). El éster XII se puede hacer reaccionar con un haluro de arilo apropiado de la fórmula XI en condiciones de acoplamiento cruzado descritas con anterioridad para proporcionar el éster indazol-4-carboxílico de la fórmula XIII, que se puede convertir en el ácido de la fórmula XIV en condiciones de hidrólisis estándar tales como tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, NaOH) en un sistema de solventes acuosos apropiado (por ejemplo, agua y metanol). Tal como se describió previamente, el ácido de la fórmula XIV se puede convertir en el compuesto de la fórmula Ib por reacción con

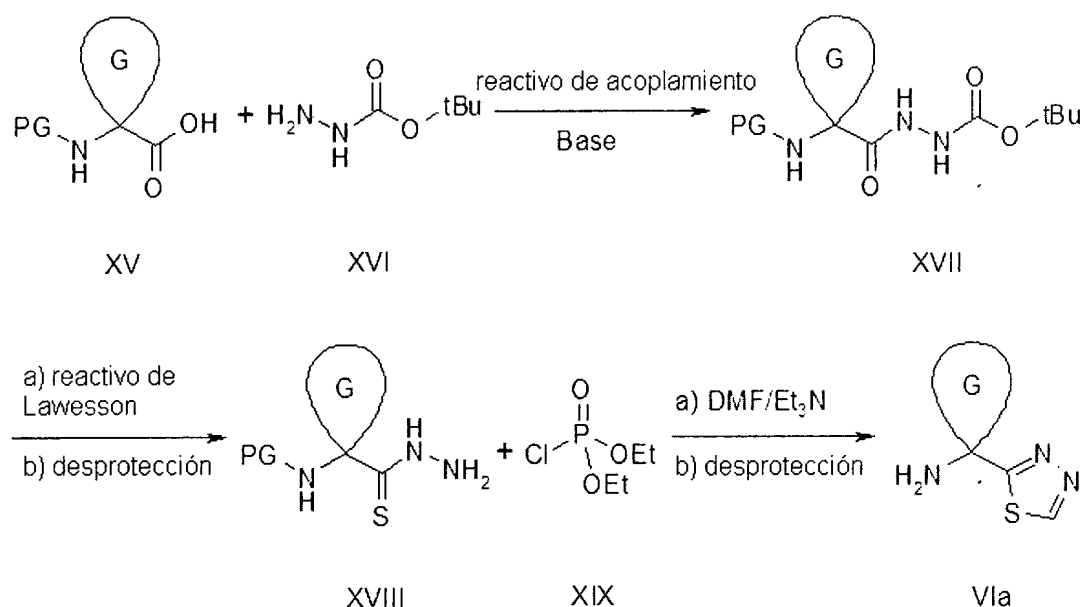
amina VI en condiciones de acoplamiento de amida conocidas en el arte.

Los compuestos de la fórmula I preparados por medio de los métodos anteriores se pueden convertir luego en compuestos de la fórmula I adicionales por medio de métodos conocidos en el arte y ejemplificados en la siguiente sección de ejemplos de síntesis.

Los métodos descritos más abajo (es decir, Esquemas VI-IX) y en la sección de ejemplos de síntesis se pueden usar para preparar los intermediarios VI, que se pueden usar en la preparación de compuestos de la fórmula I. En los siguientes esquemas, G cíclico, Ar₂ y R_b pueden tener los significados definidos en la descripción detallada de los compuestos de la fórmula I.

Los intermediarios de la fórmula VIa (es decir, el intermediario de la fórmula VI en donde Ar₂ es un 1,3,4-tiadiazol) se puede preparar de acuerdo con el Esquema VI.

Esquema VI



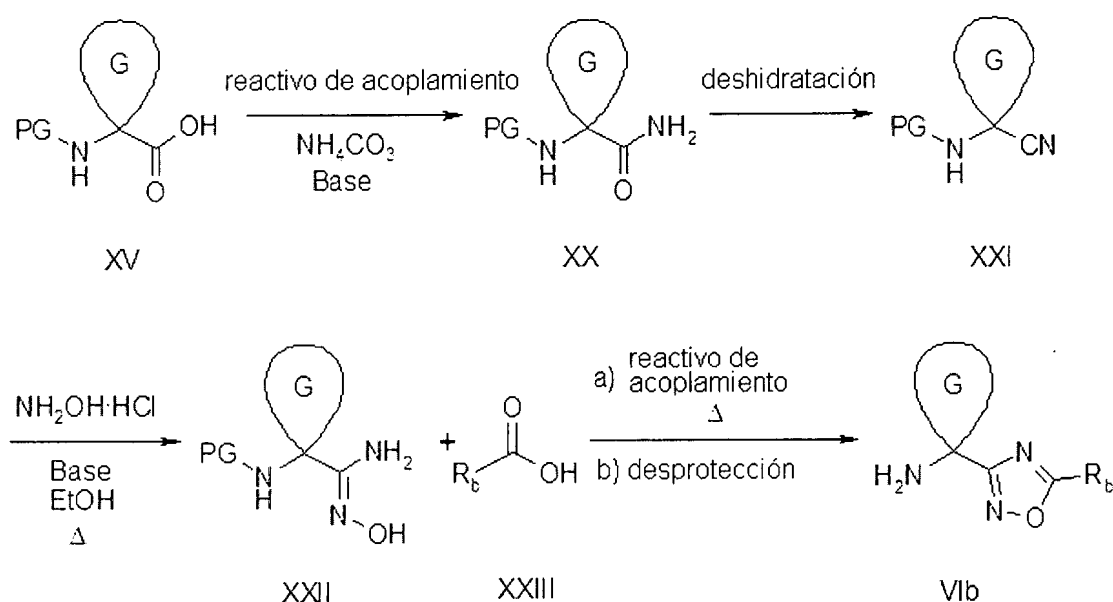
Tal como se ilustra en el Esquema VI, un aminoácido de la fórmula XV en donde PG es un grupo protector apropiado (por ejemplo, Cbz) se puede acoplar con hidrazina protegida con Boc XVI usando condiciones de acoplamiento de enlace amida bien conocidas en el arte tales como las descritas con anterioridad para proporcionar una hidrazida protegida con Boc XVII. Un compuesto de la fórmula XVII se puede hacer reaccionar con reactivo de Lawesson en presencia de un solvente apropiado tales como tolueno y a una temperatura apropiada (por ejemplo, a aproximadamente 90 °C) para proporcionar la correspondiente tiohidrazida protegida con Boc, que se puede desproteger usando un ácido apropiado tales como HCl 4 N en dioxano para

proporcionar la forma salina apropiada (por ejemplo, una sal de clorhidrato) de tioridazida XVIII. Un compuesto de la fórmula XVIII se puede hacer reaccionar con DMF en presencia de un reactivo apropiado tales como dietilclorofosfato XIX y una base apropiada (por ejemplo, Et₃N) para proporcionar el correspondiente 1,3,4-
 5 tiadiazol, que se puede *N*-desproteger con un reactivo apropiado (por ejemplo, 48% de HBr en ácido acético) para obtener un intermediario de la fórmula VIa.

Adicionalmente, los intermediarios de la fórmula VIb (es decir, el intermediario de la fórmula VI en donde Ar₂ es un 1,2,4-oxadiazol) se puede preparar de acuerdo con el Esquema VII.

10

Esquema VII



15

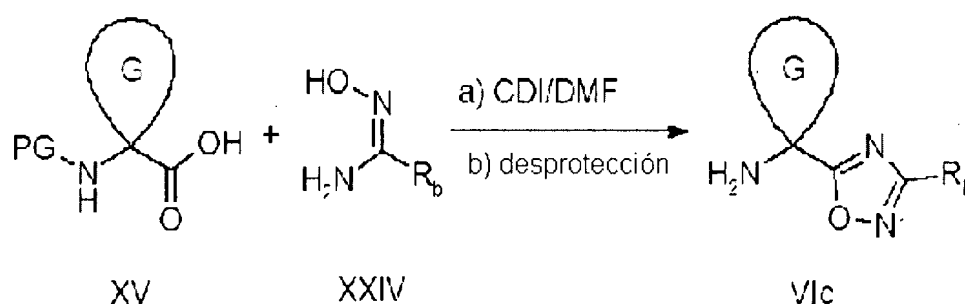
20

Tal como se indica en el Esquema VII, un aminoácido apropiadamente protegido de la fórmula XV (es decir, PG es un grupo protector apropiado como Cbz) se puede convertir en la correspondiente amida XX usando condiciones estándar de acoplamiento de enlace amida tales como las descritas con anterioridad y en presencia de una sal de amonio apropiada tales como carbonato de amonio, una base apropiada (por ejemplo, Et₃N) y un solvente apropiado (por ejemplo, DMF). Una amida de la fórmula XX se puede hacer reaccionar con n reactivo de deshidratación apropiado tales como cloruro cianúrico, en presencia de un solvente apropiado (por ejemplo, DMF) y a una temperatura apropiada (por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a 30 °C) para proporcionar un nitrilo de la fórmula XXI. Un compuesto XXI se puede hacer reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base apropiada tales como carbonato de potasio, en un solvente apropiado (por ejemplo, etanol) y a

una temperatura apropiada (por ejemplo, a aproximadamente 79 °C) para proporcionar un compuesto de la fórmula XXII. Una amidoxima XXII se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula XXIII usando un acoplamiento de enlace amida bien conocido en el arte (por ejemplo, CDI), en un solvente apropiado (por ejemplo, DMF) y en condiciones apropiadas (por ejemplo, calentamiento a aproximadamente 100 °C) para obtener el correspondiente derivado de 1,2,4-oxadiazol que puede estar *N*-desprotegido tal como se describió con anterioridad para obtener un intermediario de la fórmula VIb.

Los intermediarios de la fórmula VIc (es decir, el intermediario de la fórmula VI en donde Ar₂ es un diferente regioisómero de 1,2,4-oxadiazol) se puede preparar de acuerdo con el Esquema VIII.

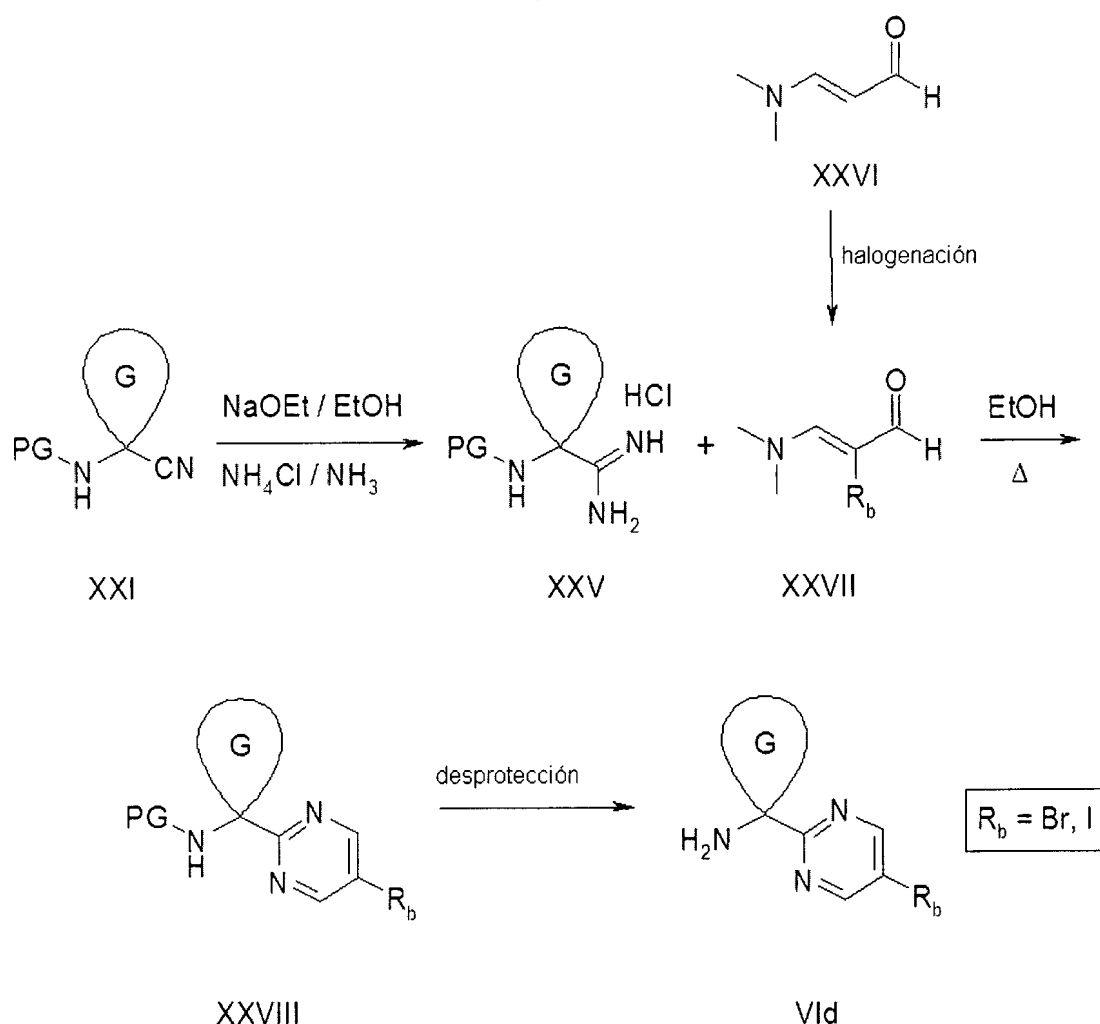
Esquema VIII



Una amidoxima de la fórmula XXIV se puede preparar por adición de hidroxilamina al correspondiente nitrilo en condiciones apropiadas tal como se describió con anterioridad. Tal como se representa en el Esquema VIII, una amidoxima XXIV se puede hacer reaccionar con un aminoácido de la fórmula XV en donde PG es un grupo protector apropiado (por ejemplo, Boc) utilizando un reactivo de acoplamiento de amida apropiado tales como CDI, en un solvente apropiado tales como DMF y en condiciones apropiadas (por ejemplo, calentamiento a aproximadamente 100 °C) para proporcionar el correspondiente 1,2,4-oxadiazol, que se puede *N*-desproteger en una condición apropiada (por ejemplo, reacción con un ácido apropiado tales como HCl 4 N en dioxano) para obtener un intermediario de la fórmula VIc.

Los intermediarios de la fórmula VIc (es decir, el intermediario de la fórmula VI en donde Ar₂ es una pirimidina) se puede preparar de acuerdo con el Esquema IX.

Esquema IX



Como se ilustra en el Esquema IX, un aminocarbonitrilo de la fórmula XXI apropiadamente sustituido, en donde PG es un grupo protector apropiado como Boc se puede convertir en el correspondiente clorhidrato de amidina XXV por reacción con reactivos apropiados tales como epóxido de sodio en etanol seguido de tratamiento con cloruro de amonio y amoníaco. En una transformación de síntesis separada, 3-dimetilaminopropenal XXVI se puede halogenar con un reactivo apropiado (por ejemplo, Br₂ y NIS) en un solvente apropiado tales como CHCl₃ para obtener un 3-dimetilaminopropenal de la fórmula XXVII 2-halogen-sustituido (es decir, R_b es Br o I). Posteriormente, un clorhidrato de amidina XXV se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula XXVII en un solvente apropiado (por ejemplo, EtOH) y a una temperatura apropiada (por ejemplo, a aproximadamente 80 °C) para proporcionar una

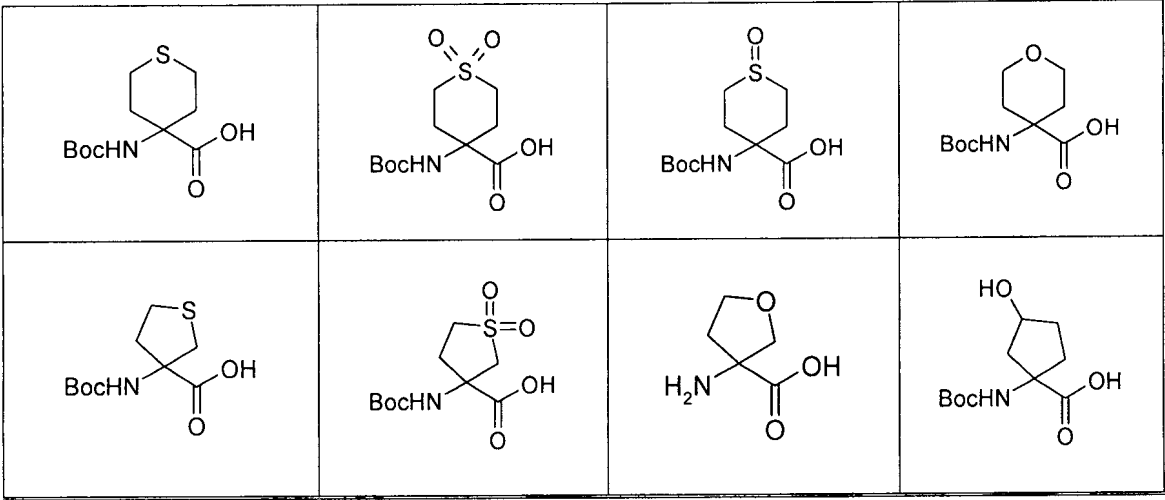
pirimidina de la fórmula XXVIII. Un compuesto XXVIII se puede *N*-desproteger usando condiciones bien conocidas en el arte y tal como se describió con anterioridad para obtener un intermediario de la fórmula VIId.

El aminoácido de la fórmula XV apropiadamente protegido, que se puede usar en la síntesis de intermediarios de la fórmula VI son asequibles en comercios, se puede preparar de acuerdo con la referencia descrita más abajo (incorporada en la presente por referencia en su totalidad) o pueden ser preparados por un experto en el arte usando métodos descritos en la literatura química.

El ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-oxetan-3-carboxílico se puede sintetizar de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 2009/070485 A1.

Los siguientes son ejemplos de aminoácidos no naturales que son asequibles en comercios. Estos ejemplos son a los fines de sustentar las formas de realización de esta invención y no se construyen como limitativos del alcance de la invención de modo alguno. La protección apropiada de aminoácidos se puede llevar a cabo por medio de condiciones estándar bien conocidas en el arte (para una lista comprehensiva ver Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley, New York, 1999, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad).

79



EJEMPLOS DE SÍNTESIS

5 Métodos generales: todas las reacciones se corrieron a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. Todos los compuestos se caracterizaron por al menos uno de los siguientes métodos: ¹H RMN, HPLC, HPLC-MS y punto de fusión.

Los datos de MS informados son para [M+H]⁺ observado. Para compuestos que contienen bromo, el [M+H]⁺ se informa para uno o ambos isótopos de bromo (es decir, ⁷⁹Br y ⁸¹Br).

10 Los tiempos de retención (RT) se informan en la Tabla I usando uno de los siguientes métodos:

Método de PLC	Tiempo (min)	Fase móvil		Flujo (mL/min)	Columna
		H ₂ O (0,1%FA)	CH ₃ CN (0,1%FA)		
A1	0	95	5	2,5	cartucho Agilent Zorbax C18 SB 3,5 um 4,6x30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	95	5	2,5	
	2,3	95	5	2,5	
B1	0	70	30	2,5	cartucho Agilent Zorbax C18 SB 3,5 um 4,6x30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	70	30	2,5	
	2,3	70	30	2,5	
C1	0	99	1	2,5	cartucho Agilent Zorbax C18 SB 3,5 um 4,6x30 mm
	1,7	50	50	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	5	95	2,5	
	2,3	99	1	2,5	

D1	0	95	5	1,5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 um 4,6x150 mm
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	95	5	1,5	
	10	95	5	1,5	
C2	0	99	1	2,5	cartucho Agilent Zorbax C18 SB 3,5 um 4,6x30 mm
	1,6	80	20	2,5	
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	99	1	2,5	
D2	0	99	1	1,5	columna Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 um 4,6x150 mm
	2	80	20	1,5	
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	99	1	1,5	
A3	0	88	12	1,5	columna Agilent SB-C18 1,8 um 3x50 mm
	0,25	70	30	1,5	
	0,3	60	40	1,5	
	1,19	5	95	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
B3	0	60	40	1,5	columna Agilent Eclipse C8 1,8 um 3x50 mm
	1,19	15	85	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
C3	0	95	5	1,5	columna Agilent SB-AQ 1,8 um 3x50 mm
	0,25	50	50	1,5	
	0,3	70	30	1,5	
	1,3	10	90	1,5	
	1,7	0	100	1,5	
D3	0	95	5	1,5	columna Agilent SB-C18 1,8 um 3x50 mm
	3,8	10	90	1,5	
	4,5	0	100	1,5	

Método de HPLC	Tiempo (min)	Fase móvil		Flujo (mL/min)	Columna
		95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN (0,05% de ácido fórmico)	CH ₃ CN (0,05% de ácido fórmico)		
E	0	90	10	0,8	BEH 2,1x50 mm C18, diámetro de partícula 1,7 um
	1,19	5	95	0,8	
	1,7	5	95	0,8	

Síntesis de los intermediarios

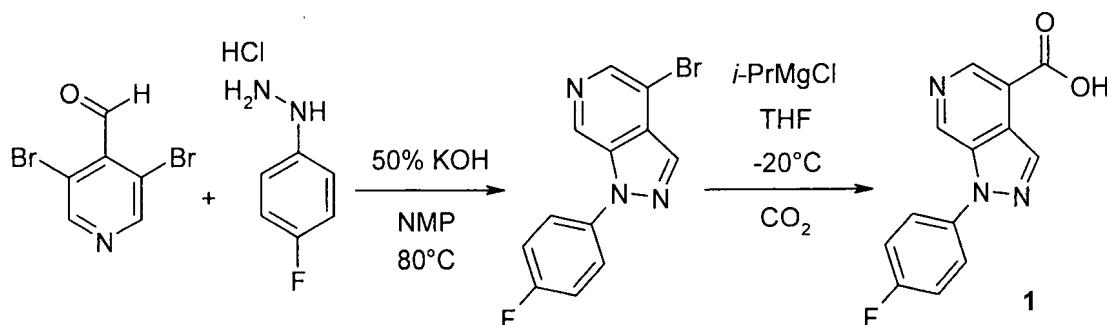
Las síntesis de los siguientes intermediarios de heteroaril-ciclopropilamina o sus correspondientes formas salinas se describen en la solicitud de patente WO 2009/070485 A1:

5

* El intermediario se puede preparar usando los reactivos apropiados y de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia para un análogo relacionado.

Ejemplo 1: Síntesis de ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (1)

10

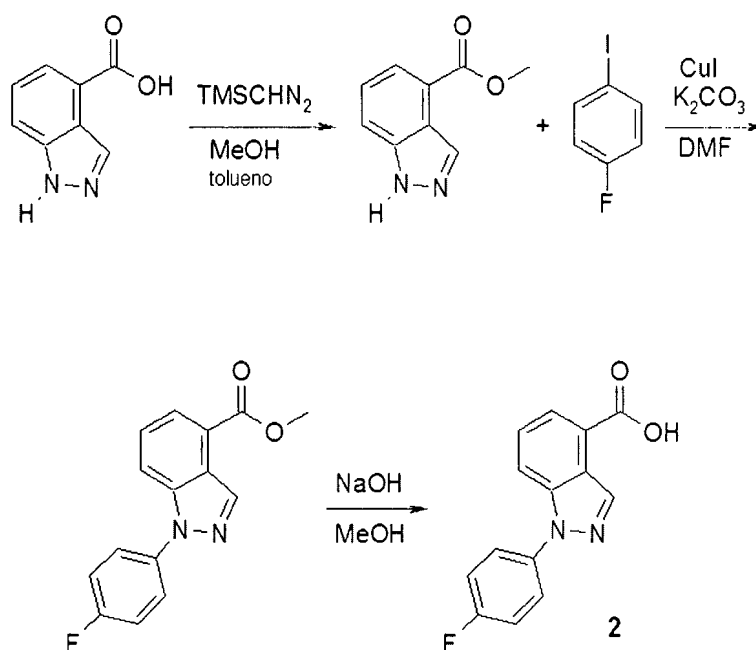


A un recipiente de 1 litro se carga 3,5-dibromopiridin-4-carboxaldehído (50,0 g, 189 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (31,0 g, 191 mmol, 1,01 eq). NMP (250 mL) se carga y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente

durante 2 horas. Una solución de KOH acuoso se prepara a partir de pellets de 85% de KOH (27,4 g, 415 mmol, 2,2 eq) y agua (27,4 mL) y esta solución de KOH se carga a la mezcla de reacción. El lote se calienta hasta 80 °C y se mantiene a esta temperatura durante 30-60 minutos. Agua (250 mL) luego se carga a 80 °C y la suspensión resultante se enfría hasta temperatura ambiente durante 4-16 horas. La suspensión se filtra, el sólido se lava con agua y se seca en horno al vacío para obtener 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en forma de un sólido.

A un recipiente de 1 litro se carga 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (50,0 g, 171 mmol, 1 eq) y THF (300 mL). La suspensión se enfría hasta -20 °C. Solución de *i*-PrMgCl (128,2 mL, 256,4 mmol, 2,0 M en THF, 1,5 eq) se carga a una velocidad como para mantener la temperatura a menos de -10 °C. La reacción se mantiene a -10 °C durante 3 horas. Gas CO₂ se burbujea en una la mezcla de reacción hasta que la temperatura tiene un pico y la temperatura comienza a caer. La temperatura se ajusta a 22 °C y se añade *i*-PrOAc (325 mL). Una solución de HCl acuoso se prepara a partir de HCl concentrado (55 mL) y agua (195 mL). Aproximadamente 10 mL de esta solución de HCl se carga a la mezcla de reacción para lograr un pH 6-7. La mezcla se calienta luego hasta 55 °C y los restantes ~240 mL de la solución de HCl se cargan. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente durante 1 hora, se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y se filtra. El sólido se lava con agua e *i*-PrOAc, se seca en horno al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (2)

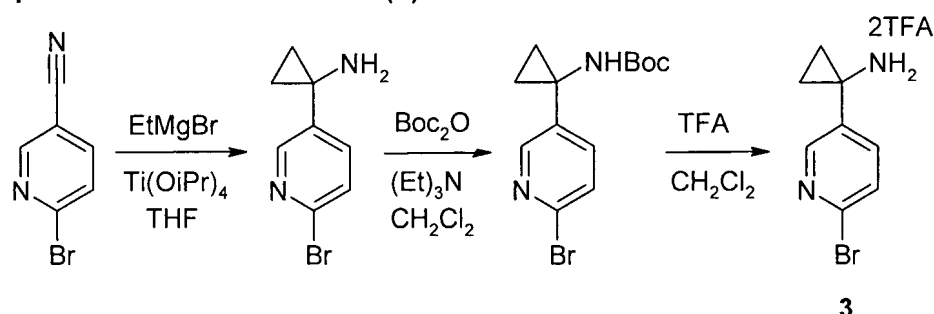


El ácido indazol-4-carboxílico (2,00 g, 12,3 mmol) se suspende en metanol (20 mL) y tolueno (30 mL) a temperatura ambiente. Una solución de 2 M de trimetilsilildiazometano (12 mL, 24 mmol) en tolueno se añade lentamente y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la solución se volvió amarilla. La reacción se neutraliza con ácido acético concentrado (5 mL) y el solvente se elimina al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de acetato de etilo en hexanos para obtener éster metílico del ácido 1*H*-indazol-4-carboxílico.

Una mezcla de éster metílico del ácido 1*H*-indazol-4-carboxílico (5,0 g, 28 mmol), yoduro de cobre (5,7 g, 3,0 mmol), carbonato de potasio (4,15 g, 30,0 mmol) y 4-fluoroyodobenceno (3,47 g, 30,0 mmol) se carga en un tubo sellado a temperatura ambiente. El tubo se evacúa, se rellena con argón y se añade dimetilformamida (20 mL) seguido de rac-trans-*N,N'*-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,93 g, 6,5 mmol). La solución se agita a 120 °C durante 3 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (50 mL) y acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera (30 mL) y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-30% de acetato de etilo en hexanos para obtener éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico.

A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (2,0 g, 7,4 mmol) en agua (20 mL) y metanol (20 mL) se añade una solución de hidróxido de sodio 2 N (10 mL). La solución se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y se acidifica hasta pH 3-4 con HCl acuoso 1 N. La mezcla se filtra y el sólido resultante se lava con MeOH (30 mL) y se seca para obtener ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico.

Ejemplo 3: Síntesis de sal de ácido 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilaminobistrifluoroacético (3)



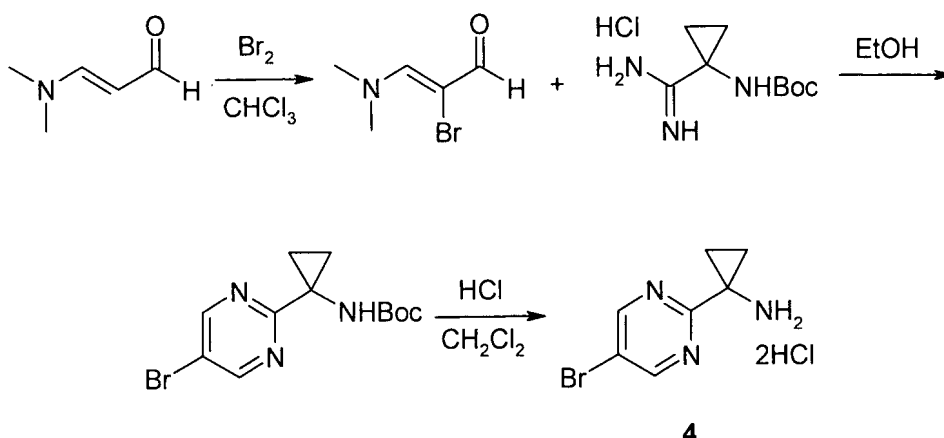
Un recipiente de base redonda de 2 L secado en horno equipado con un agitador mecánico se carga con THF anhidro (750 mL) seguido de Ti(Oi-Pr)₄ (72,8 mL,

246 mmol) bajo una atmósfera de Ar. La solución se purga bajo Ar y se calienta hasta 50 °C. 6-Bromo-nicotinonitrilo (30,0 g, 164 mmol) se añade a la mezcla seguido de la adición gota a gota (durante 40 minutos) de solución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF (410 mL, 410 mmol). La reacción se deja bajo agitación a 50 °C. Después de 3
5 horas, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa 3 M de HCl (aprox. 350 mL). La mezcla se transfiere a un embudo de separación y se lava con éter etílico (3 x 500 mL). La capa acuosa se deja reposar durante la noche. La capa acuosa se alcaliniza luego a pH 10 con solución acuosa 2 M de NaOH. La solución se diluye con EtOAc (500 mL) y la solución resultante se agita
10 vigorosamente durante 5 minutos. La solución se deja reposar mientras las capas se separan lentamente. La capa orgánica se decanta y el mismo proceso de extracción se repite dos veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para obtener un aceite. El aceite crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-10% de
15 MeOH en CH₂Cl₂ para obtener 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina en forma de un aceite, que cristaliza lentamente (ES+ *m/z* 213,3, 215,3).

1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina (1,16 g, 4,60 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (20 mL). Et₃N (0,78 mL, 5,6 mmol) y Boc₂O (1,11 g, 5,10 mmol) se añaden secuencialmente y la reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 20 horas,
20 la reacción se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y agua (20 mL) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (100 mL). Las capas combinadas de CH₂Cl₂ se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para obtener éster ter-butilico del ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido.

25 El éster ter-butilico del ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-carbámico (0,800 g, 2,55 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL). TFA (5 mL) se añade gota a gota. Después de 4 horas, la reacción se concentra al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite (ES+ *m/z* 213,1, 215,1).

Ejemplo 4: Síntesis de diclorhidrato de 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropilamina (4)
30

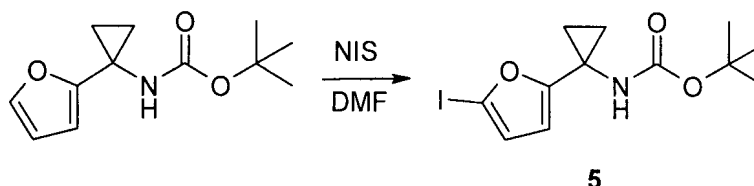


3-Dimetilamino-propenal (50 mL, 500 mmol) se disuelve en CHCl_3 (400 mL) a temperatura ambiente. Bromo (25,7 mL, 0,500 mol) se añade puro por medio de una jeringa durante 5 minutos. Después de 30 minutos, la reacción se vierte en una mezcla de 200 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y 200 mL de NaHCO_3 saturado acuoso y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran para dar un sólido. El sólido se disuelve en EtOAc (200 mL), los materiales insolubles se filtran, el filtrado se concentra al vacío y el sólido resultante se lava con una solución de 50% de EtOAc en hexanos para obtener 3-dimetilamino-2-bromo-2-propenal en forma de un sólido (ES+ m/z 178,28).

Clorhidrato de éster ter-butilico del ácido (1-carbamimidol-ciclopropil)-carbámico (1,0 g, 4,2 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud patente WO 2009/070485 A1) y 3-dimetilamino-2-bromo-2-propenal (1,1 g, 6,4 mmol) se añaden a EtOH (2 mL) en un tubo a presión. El recipiente de reacción se tapa y la mezcla se calienta a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se añade metanol (20 mL). Los sólidos resultantes se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve con CH_2Cl_2 (50 mL) y los sólidos se filtran. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-50% de EtOAc en hexanos para obtener éster ter-butilico del ácido [1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido.

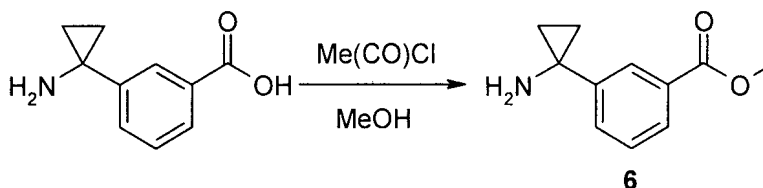
Éster ter-butilico de ácido [1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (1,18 g, 3,76 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente. Una solución 4 M de HCl en dioxano (9,4 mL, 38 mmol) se añade. Después de 2 horas, los solventes se eliminan con una corriente de N_2 para obtener el compuesto del título crudo en forma de un sólido, que se usa sin purificación (ES+ m/z 216,3).

Ejemplo 5: Síntesis de éster ter-butilico del ácido [1-(5-yodo-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico (5)



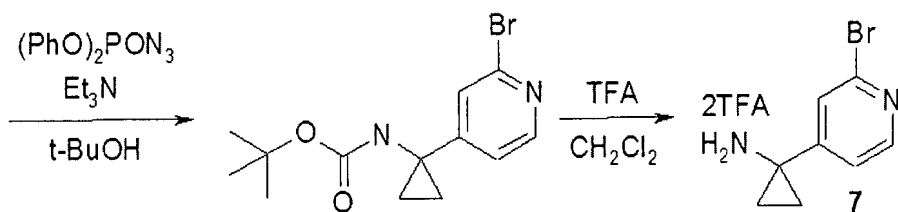
A una solución de éster ter-butilico del ácido (1-furan-2-il-ciclopropil)-carbámico (4,30 g, 19,3 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 2009/070485 A1) en DMF anhidra (77 mL) a temperatura ambiente se añade *N*-yodosuccinimida sólida (4,77 g, 21,2 mmol) en una porción. Después de 2,5 horas, la reacción se diluye con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (75 mL), agua (75 mL) y éter etílico (100 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con éter etílico (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El sólido resultante se tritura con hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un polvo (ES+ *m/z* 350,5).

Ejemplo 6: Síntesis de éster metílico del ácido 3-(1-amino-ciclopropil)-benzoico (6)



Cloruro de acetilo (0,600 mL, 8,46 mmol) se añade a metanol (15 mL) a 0 °C y la solución se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, se añade ácido 3-aminociclopropilbenzoico (0,500 g, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después de 16 horas, la mezcla se concentra a 65 °C bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 mL), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para obtener el producto del título crudo, que se usa sin purificación.

Ejemplo 7: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropilamina (7)



5

10

15

seco (1 mL) se añade a una suspensión de NaH (dispersión al 60% de aceite mineral, 585 mg, 14,6 mmol) en DMSO seco (10 mL) mientras se controla la exoterma resultante enfriando con un baño de agua y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añaden agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL), las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (30 mL) y se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se purifica en SiO₂ eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetato de etilo en heptano para obtener 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarbonitrilo en forma de un sólido (ES+ m/z 223,36; 225,39).

A una solución de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarbonitrilo (1,16 g, 5,20 mmol) en tolueno (30 mL) se añade DIBAL-H (10,4 mL, 1 M en tolueno) a -78 °C. La mezcla se agita 1 hora a -78 °C y se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añade acetato de etilo (30 mL), seguido de solución acuosa 1 M de H₂SO₄ (30 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para obtener 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarbaldehído crudo (ES+ m/z 226,48; 228,47), que se usa sin purificación.

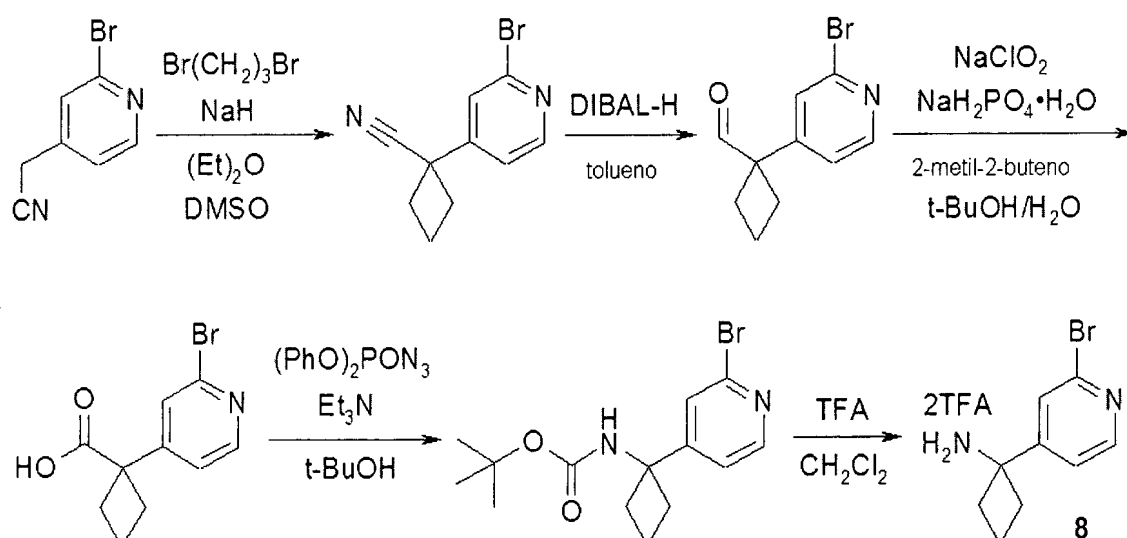
Una solución de clorito de sodio (368 mg, 3,26 mmol) y dihidrógeno-fosfato de sodio monohidrato (449 mg, 3,26 mmol) en 5 mL de agua se añade gota a gota a una solución de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarbaldehído crudo (566 mg, 2,50 mmol) y 2-metil-2-buteno (1,73 mL, 16,3 mmol) en *ter*-butanol (12 mL) y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentra al vacío, se acidifica a pH 2 con solución acuosa 1 M de HCl, se diluye con salmuera (25 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para obtener ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarboxílico crudo, que se usa sin purificación.

A una solución de ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropancarboxílico crudo (0,350 g, 1,45 mmol) en *ter*-butanol (7 mL) en un recipiente a presión se añade difenilfosforilazida (0,312 mL, 1,45 mmol) y trietilamina (0,202 mL, 1,45 mmol). El tubo se sella y la mezcla de reacción se agita a 90 °C. Después de 4 horas, el recipiente a presión se enfría en un baño de hielo, se airea y se abre. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (70 mL), se lava con cloruro de amonio acuoso saturado (70 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (70 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de

etilo en heptano para obtener éster ter-butilico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-carbámico.

A una solución agitada de éster ter-butilico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-carbámico (0,160 g, 0,511 mmol) en diclorometano (3 mL) se añade ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío para obtener el compuesto del título crudo (ES+ m/z 213,49, 215,40) en forma de un aceite, que se usa sin purificación.

Ejemplo 8: Síntesis de sal de ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutilamintrifluoroacético (8)



10

1-(2-Bromo-piridin-4-il)-ciclobutancarbonitrilo se prepara a partir de (2-bromo-piridin-4-il)-acetonitrilo (1,50 g, 7,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento de cicloalquilación descrito en el Ejemplo 7 usando 1,3-dibromopropano en vez de 1,2-dibromoetano.

15 1-(2-Bromo-piridin-4-il)-ciclobutancarbaldeído se prepara a partir de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutancarbonitrilo (1,26 g, 5,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento DIBAL-H descrito en el Ejemplo 7.

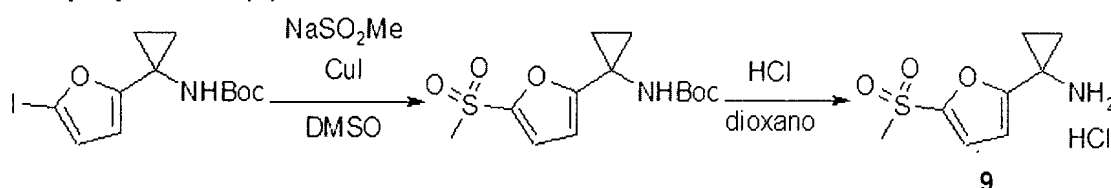
Ácido 1-(2-Bromo-piridin-4-il)-ciclobutancarboxílico (ES+ m/z 256,40, 258,38) se prepara a partir de 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutancarbaldeído (532 mg, 2,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento de oxidación descrito en el Ejemplo 7.

20 El éster ter-butilico del ácido [1-(2-Bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-carbámico (ES+ m/z 327,54, 329,46) se prepara a partir de ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutancarboxílico (0,100 g, 0,390 mmol) de acuerdo con el procedimiento de reordenamiento de Curtius descrito en el Ejemplo 7 usando una temperatura de

reacción de 100 °C.

El compuesto del título (ES+ m/z 227,30, 229,27) se prepara a partir de éster ter-butilico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-carbámico (82,0 mg, 0,262 mmol) de acuerdo con el procedimiento de desprotección Boc descrito en el Ejemplo 7.

Ejemplo 9: Síntesis de sal clorhidrato de 1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropilamina (9)

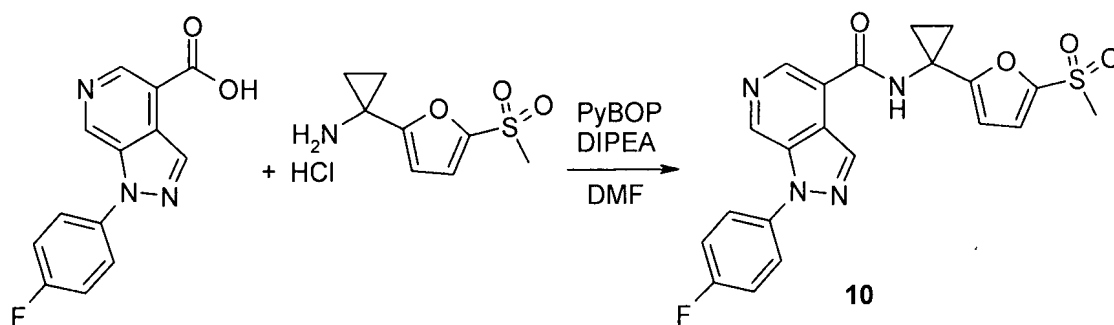


El éster ter-butilico del ácido [1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico se prepara a partir de éster ter-butilico del ácido [1-(5-yodo-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,500 g, 1,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento mediado por yoduro de cobre (I) descrito en el Ejemplo 19; sin embargo, se usa metansulfonato de sodio como par de acoplamiento en vez de 3-metoxi-3-oxopropan-1-sulfonato de sodio.

El éster ter-butilico del ácido [1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,430 g, 1,42 mmol) se disuelve en una solución 4 M de HCl en dioxano (5,0 mL, 20 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se evapora bajo una corriente de nitrógeno. El sólido oleoso resultante se suspende en acetato de etilo (5 mL), éter etílico (25 mL) se añade y la mezcla se filtra para obtener el producto del título crudo en forma de un sólido, que se usa sin purificación.

Síntesis de los compuestos de la fórmula I

Ejemplo 10: Síntesis de [1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (10)



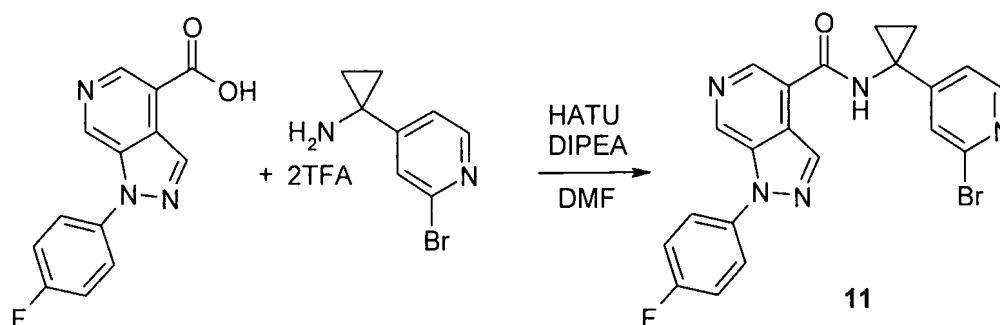
A una mezcla agitada de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-

carboxílico (0,310 g, 1,21 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,630 mL, 3,62 mmol) y sal clorhidrato de 1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropilamina (364 mg, 1,53 mmol) en DMF (30 mL) se añade hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (0,650 g, 1,25 mmol). Después de 18 horas, la mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se extrae con acetato de etilo (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

El siguiente compuesto se prepara usando el método de acoplamiento descrito en el Ejemplo 10; sin embargo, la *N,N*-diisopropiletilamina se reemplaza con trietilamina:

[1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

Ejemplo 11: Síntesis de [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (11)



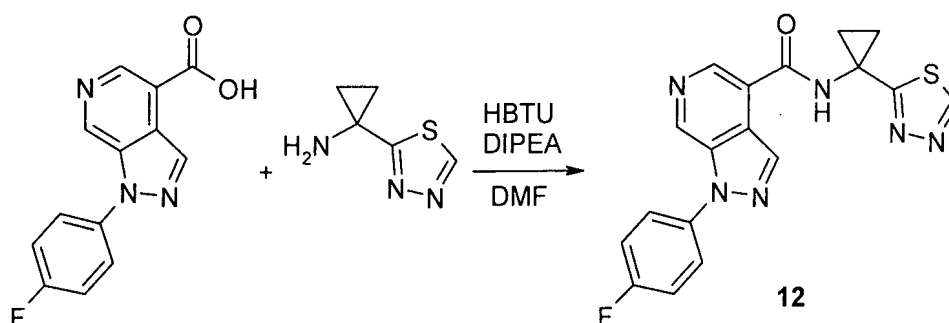
A una mezcla de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (0,120 g, 0,467 mmol) en DMF (2 mL) se añade HATU (186 mg, 0,490 mmol). Después de 30 minutos, *N,N*-diisopropiletilamina (325 μ L, 1,87 mmol) y sal de ácido 1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropilamina-trifluoroacético (223 mg, 0,507 mmol) se añaden y la mezcla de reacción se vuelve homogénea. Después de 18 horas, la mezcla se concentra al vacío, se reconstituye en acetato de etilo (50 mL) y se lava con hidróxido de sodio 1 N (3 x 50 mL). La capa orgánica se lava con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica dos veces por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

Los siguientes compuestos se preparan usando el método de acoplamiento descrito en el Ejemplo 11;

[1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y

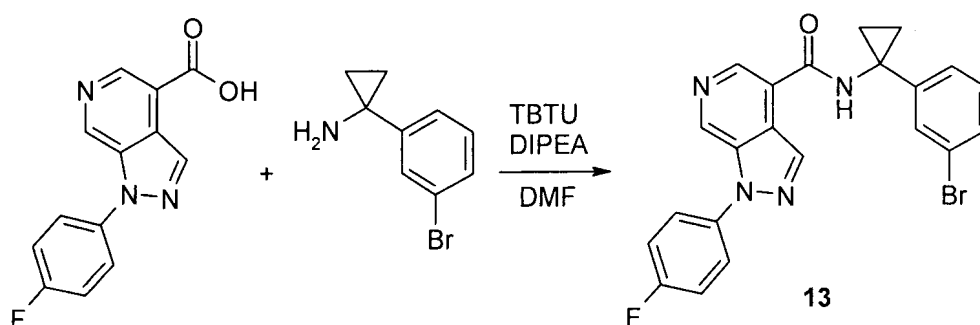
(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

Ejemplo 12: Síntesis de (1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (12)



A una suspensión de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (90,0 mg, 0,350 mmol) en DMF (2 mL) se añade *N,N*-diisopropiletilamina (243 μ L, 1,40 mmol) y HBTU (159 mg, 0,420 mmol). Después de 20 minutos, una solución de 1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropilamina (51,0 mg, 0,361 mmol) en DMF (1 mL) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), acetato de etilo (30 mL) se añade y las fases se separan. La capa acuosa se trata con salmuera y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío. El material crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 13: Síntesis de [1-(3-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (13)





A una solución de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (0,500 g, 1,94 mmol), 1-(3-bromofenil)ciclopropanamina (453 mg, 2,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,73 mL, 9,72 mmol) en DMF (18 mL) se añade TBTU (0,780 g, 2,43 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se concentra al vacío, se disuelve en acetato de etilo (200 mL) y se lava con hidróxido de sodio 2 N (3 x 100 mL), cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra a través de un taco de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-70% acetato de etilo en heptano para dar un sólido que se tritura con cloruro de metileno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

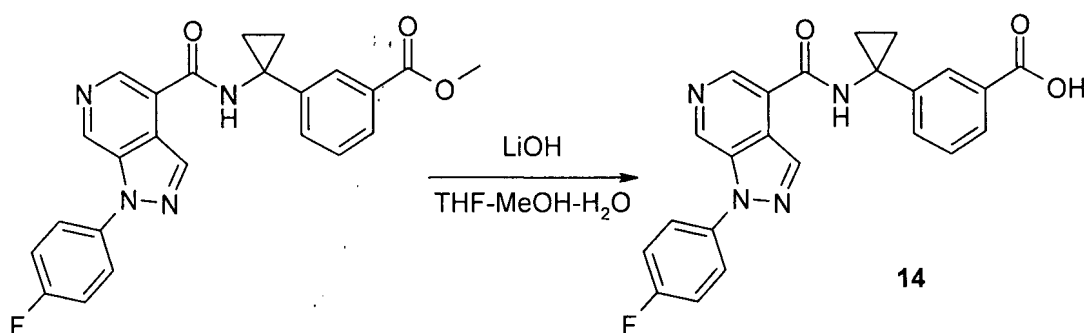
Los siguientes compuestos se preparan usando el método de acoplamiento descrito en el Ejemplo 13:

éster metílico del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico;

[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y

[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico.

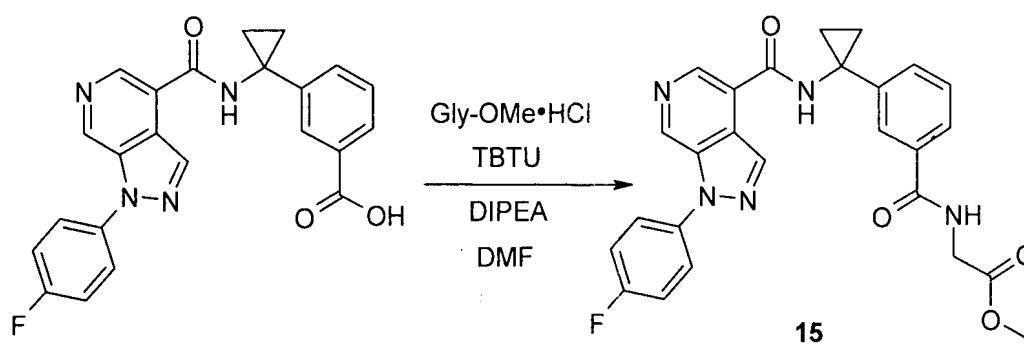
Ejemplo 14: Síntesis de ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico (14)



A una solución de éster metílico del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico (0,650 g, 1,51 mmol) en una mezcla de THF/metanol/agua (22,5 mL, 3:1:1) se añade LiOH·H₂O (253 mg, 6,04 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético glacial y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en una solución de 20% de metanol en cloruro de metileno (100 mL). El agua (100 mL) se añade y la mezcla se

acidifica hasta pH 4 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con 20% de metanol en cloruro de metileno (9 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran hasta aproximadamente 50 mL. Los sólidos cristalizados resultantes se filtran, se lava con metanol frío (3 x 2 mL) y se secan al aire para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 15: Síntesis de éster metílico del ácido [3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzoilamino]-acético (15)



A una solución de ácido 3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzoico (0,200 g, 0,480 mmol), Gly-OMe·HCl (68,1 mg, 0,543 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (426 µL, 2,40 mmol) en DMF (4,5 mL) se añade TBTU (192 mg, 0,600 mmol). Después de 4 horas, la mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mL) y se lava con hidróxido de sodio 2 N (3 x 50 mL), cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de metanol en cloruro de metileno para dar una espuma que se tritura con éter (3 mL), se filtra, se lava con éter frío (3 x 3 mL) y se seca al aire para obtener el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se preparan usando el método de acoplamiento descrito en el Ejemplo 15:

éster metílico del ácido 1-[3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzoilamino]-ciclopropancarboxílico;

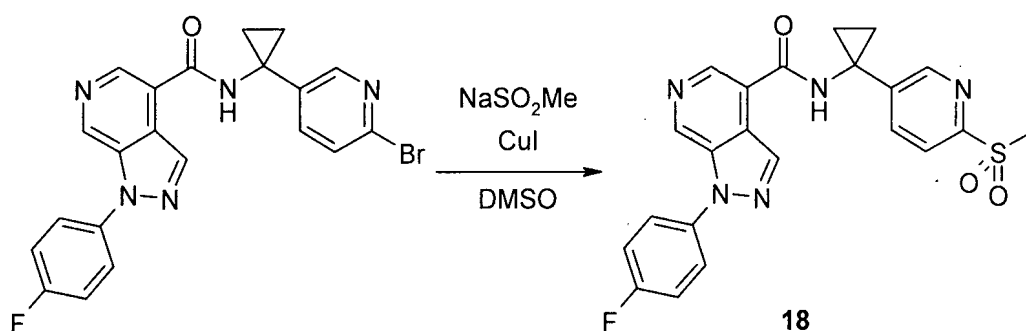
{1-[3-(cianometil-carbamoyl)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico; y

éster metílico del ácido (S)-2-[3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-benzoilamino]-propiónico.

El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de metanol en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

El siguiente compuesto se prepara usando el método descrito en el Ejemplo 17:
 5 {1-[3-(metilcarbamoilmetil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

Ejemplo 18: Síntesis de [1-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (18)



Una solución de [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (72,7 mg, 0,161 mmol), metansulfinato de sodio (32,8 mg, 0,321 mmol) y yoduro de cobre (I) (61,2 mg, 0,321 mmol) en DMSO (1 mL) se evacúa y se purga con argón tres veces y se calienta a 130 °C. Después de 45 minutos, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se añade *N,N'*-
 15 dimetiletilendiamina (69 µL, 0,64 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos, se diluye con acetato de etilo (20 mL) y se agita durante 15 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) se añade; la mezcla resultante se sonica durante 30 minutos y se diluye con acetato de etilo (100 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas
 20 combinadas se lavan con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-8% de metanol en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

Los siguientes compuestos se preparan usando el método descrito en el Ejemplo 18:
 [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-
 pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;

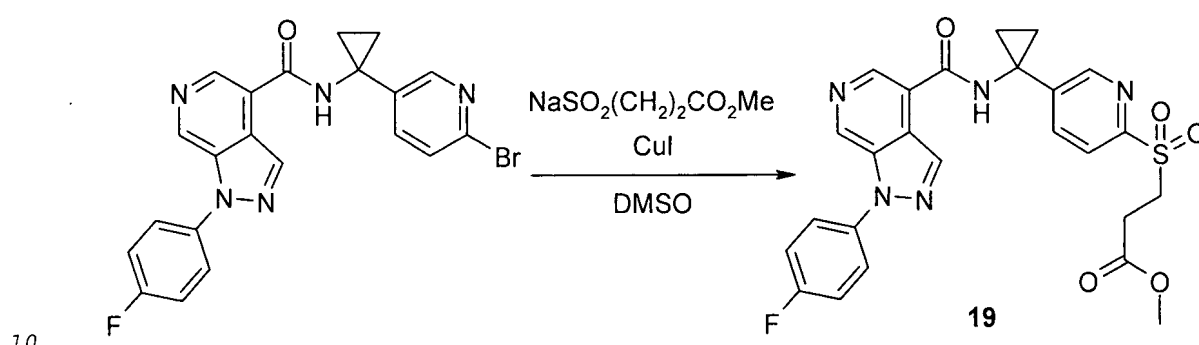


[1-(5-metansulfonil-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico;

[1-(3-metansulfonil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico; y

5 [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico.

Ejemplo 19: Síntesis de éster metílico del ácido 3-[5-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-piridin-2-sulfonil]-propiónico (19)



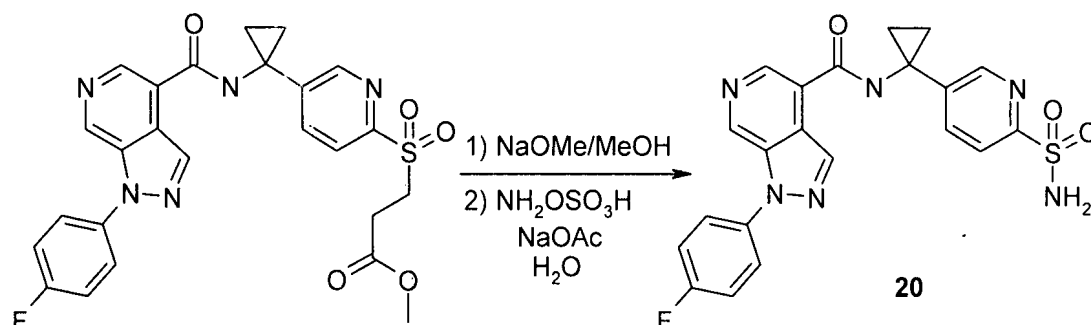
Una solución de [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (0,250 g, 0,553 mmol), 3-metoxi-3-oxopropan-1-sulfonato de sodio (289 mg, 1,66 mmol) y yoduro de cobre (I) (316 mg, 1,66 mmol) en DMSO (2 mL) se coloca en un tubo de microondas y se evacúa y se purga con argón tres veces. La mezcla de reacción se calienta en un microondas a 110 °C durante 2 horas, se diluye con acetato de etilo (200 mL), se lava con cloruro de amonio acuoso saturado (4 x 100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en heptano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

15

20

El siguiente compuesto se prepara usando el método descrito en el Ejemplo 19: éster metílico del ácido 3-[3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-bencensulfonil]-propiónico.

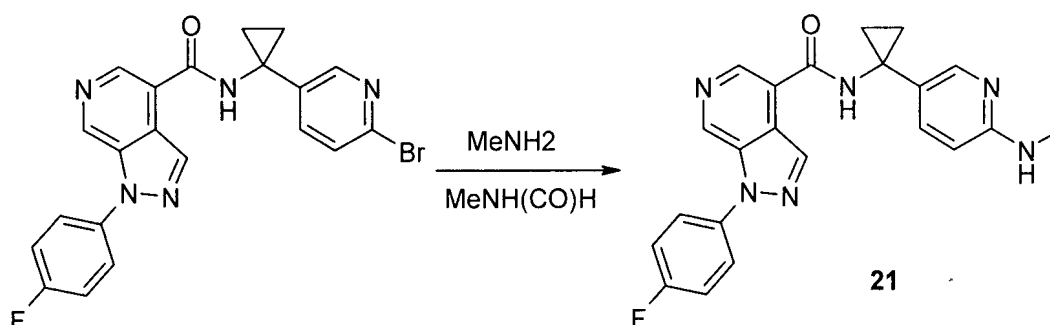
25 **Ejemplo 20: Síntesis de [1-(6-sulfamoil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (20)**



A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-[5-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-piridin-2-sulfonil]-propiónico (153 mg, 0,292 mmol) en DMSO (4 mL) se añade una solución recién preparada al 15% de metóxido de sodio (0,110 mL, 0,306 mmol) en metanol. Después de 15 minutos, la mezcla se coloca en un baño de agua y se añade una solución de ácido *N*-hidroxilamin-O-sulfónico (661 mg, 5,84 mmol) y acetato de sodio (384 mg, 4,68 mmol) en agua (16 mL). El baño de agua se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 60 horas, la mezcla se diluye con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). El pH de las capas orgánicas combinadas se ajustan a 7 con 10% de bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se lava con agua (3 x 20 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% acetato de etilo. El sólido resultante se tritura con éter (3 veces), se filtra y se seca al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

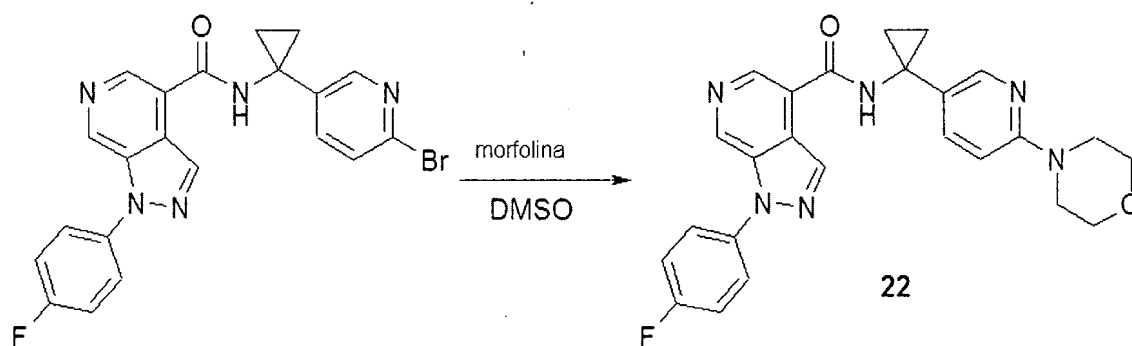
El siguiente compuesto se prepara usando el método descrito en el Ejemplo 20: [1-(3-sulfamoyl-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico.

Ejemplo 21: Síntesis de [1-(6-metilamino-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (21)



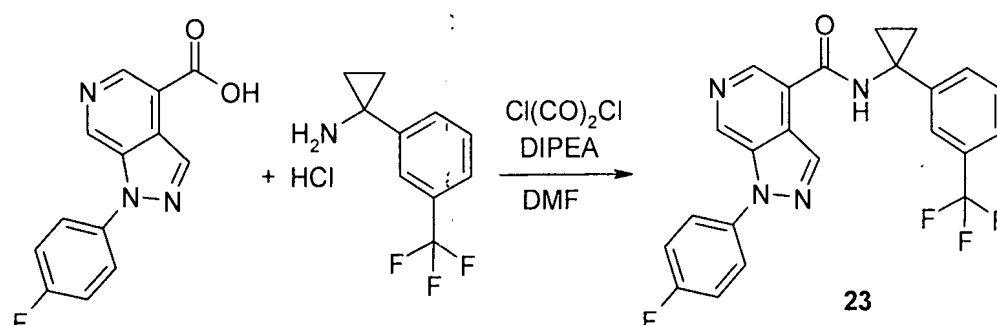
Un tubo a presión cargado con [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido (0,200 g, 0,442 mmol), 33% de metilamina en etanol (0,250 mL, 1,99 mmol) en *N*-metilformamida (1 mL) se calienta a 160 °C. Después de 36 horas, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-15% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 22: Síntesis de [1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (22)



Una solución de [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (35 mg, 0,077 mmol) y morfolina (68 µL, 0,77 mmol) en DMSO (1 mL) se calienta en un tubo a presión a 160 °C. Después de 40 horas, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con EtOAc (50 mL) y se lava con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El sólido resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en diclorometano para dar un sólido, que se tritura con éter (5 mL), se filtra y se seca para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 23: Síntesis de [1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (23)



A una suspensión de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (40,0 mg, 0,156 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se añade cloruro de oxalilo (14 μ L, 0,16 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se añade una gota de *N,N*-dimetilformamida y la suspensión se agita a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, una porción adicional de cloruro de oxalilo (14 μ L, 0,16 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida se añaden. Después de agitar durante 30 minutos, el solvente se elimina al vacío; el residuo se suspende en cloruro de metileno (1 mL) y se concentra al vacío. El residuo se seca al vacío durante 30 minutos, se suspende en cloruro de metileno (1 mL) y se añade a una solución de clorhidrato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina (74,1 mg, 0,312 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (500 μ L). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la reacción se neutraliza con metanol (500 μ L) y se concentra. El residuo se purifica por HPLC en fase inversa usando una coilumna Waters BEH (2,1 x 50 mm C18 1,7 μ M) y un gradiente de 10-95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,05% de ácido fórmico para obtener el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se preparan usando el método descrito en el Ejemplo 23:

- [1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
- [1-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
- (1-piridin-3-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
- [1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
- [1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-

- 4-carboxílico;
(1-m-tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
5 ácido 4-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico;
[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
10 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
(1-p-tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
(1-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
15 (1-o-tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
[1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
20 [1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
[1-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
éster ter-butilico del ácido [2-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil]-piridin-4-ilmetil)-carbámico;
25 [1-(4-metoxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
[1-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
30 [1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico;
35

éster ter-butilico del ácido del ácido [6-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-piridin-3-ilmetil]-carbámico;

[1-(4-metoxi-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y

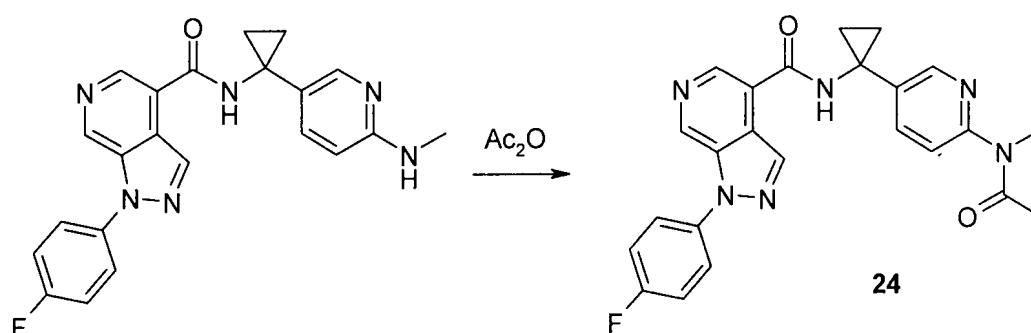
5 [1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

Los siguientes compuestos se preparan usando el método de acoplamiento descrito en el Ejemplo 23, seguido de desprotección Boc de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7:

10 [1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico; y

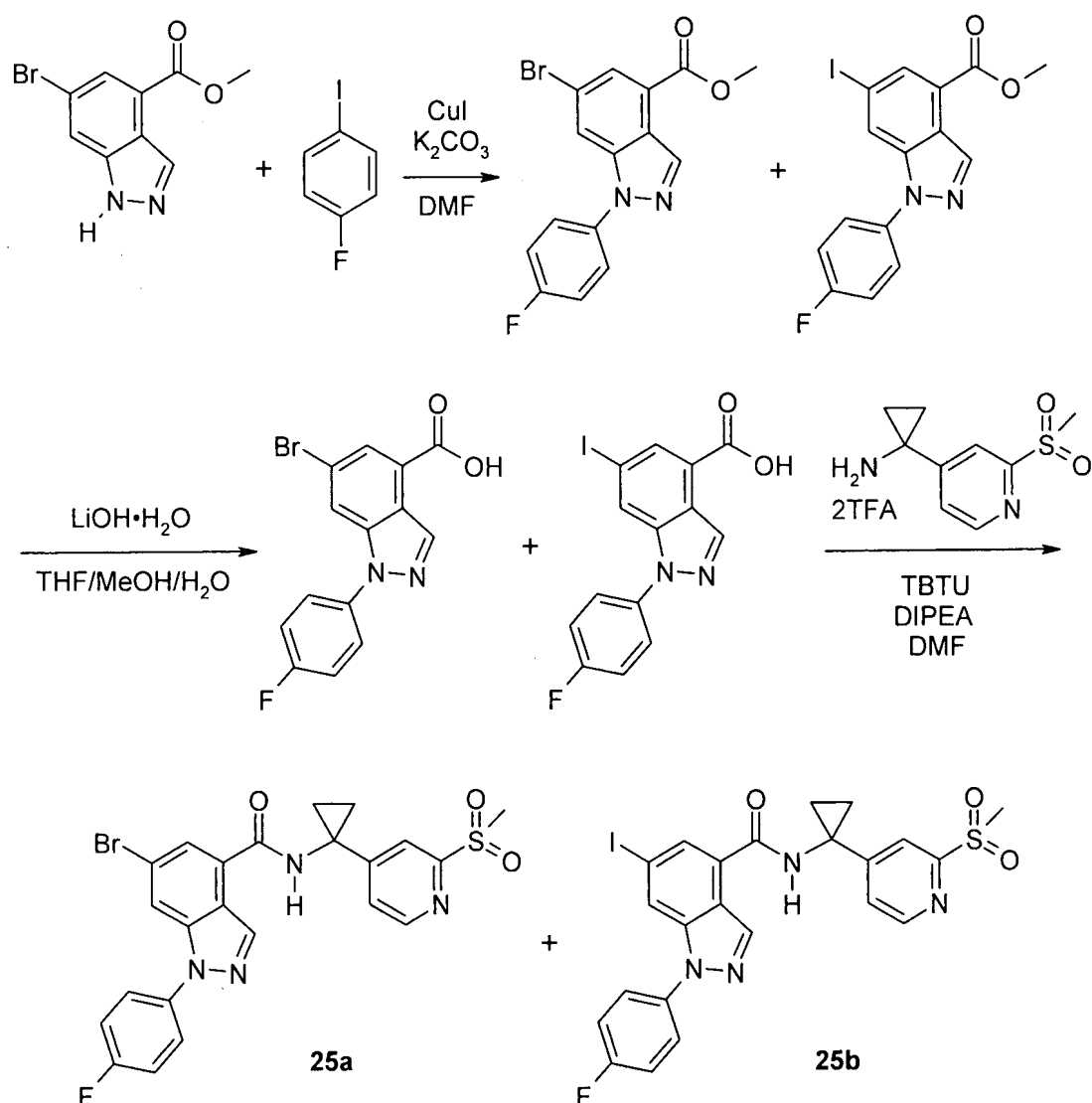
[1-(5-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico.

Ejemplo 24: Síntesis de {1-[6-(acetil-metil-amino)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida
15 **del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (24)**



Una solución de [1-(6-metilamino-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxílico (40 mg, 0,099 mmol) en anhídrido acético (1 mL) se calienta a 60 °C durante 16 horas. La solución se enfría hasta
20 temperatura ambiente, se diluye con 3 mL de una solución 1 N de NaOH acuoso, se agita durante 20 minutos y se extrae con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título.

25 **Ejemplo 25: Síntesis de [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (25a) y [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (25b)**



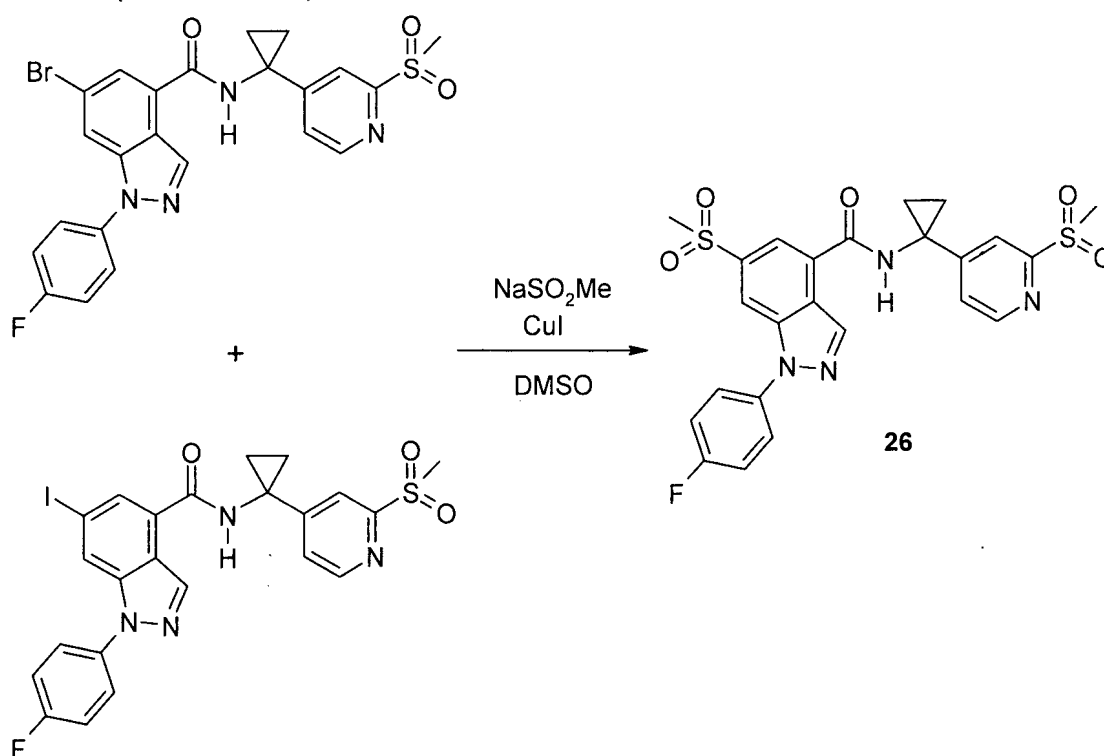
Una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico y éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1H-indazol-4-carboxílico se prepara a partir de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indazol-4-carboxílico (10,0 g, 39,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento cruzado descrito en el Ejemplo 2.

A una solución de la mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico y éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1H-indazol-4-carboxílico (500 mg) en THF (12 mL), metanol (4 mL) y agua (4 mL) se añade LiOH·H₂O (240 mg, 5,73 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se neutraliza con HCl 1 M, se concentra y se diluye con una solución al 20% de metanol en diclorometano (100 mL). Agua (100 mL) se añade y el pH de la mezcla se ajusta a 4 con HCl 1 M. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con una solución al 20% de metanol en diclorometano (9 x 100

mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar una mezcla de ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico en forma de un sólido.

5 Los compuestos del título se preparan de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (420 mg) y sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropilamina (851 mg, 1,93 mmol) y se purifican por HPLC en fase inversa usando
10 una columna C18 y un gradiente de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El intermediario de sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropilamina se prepara a partir de éster ter-butílico del ácido [1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-carbámico de acuerdo con un procedimiento de acoplamiento mediado con cobre descrito en el documento WO 2009/134666 (Ejemplo
15 7), seguido del procedimiento de desprotección de Boc descrito con anterioridad (Ejemplo 3).

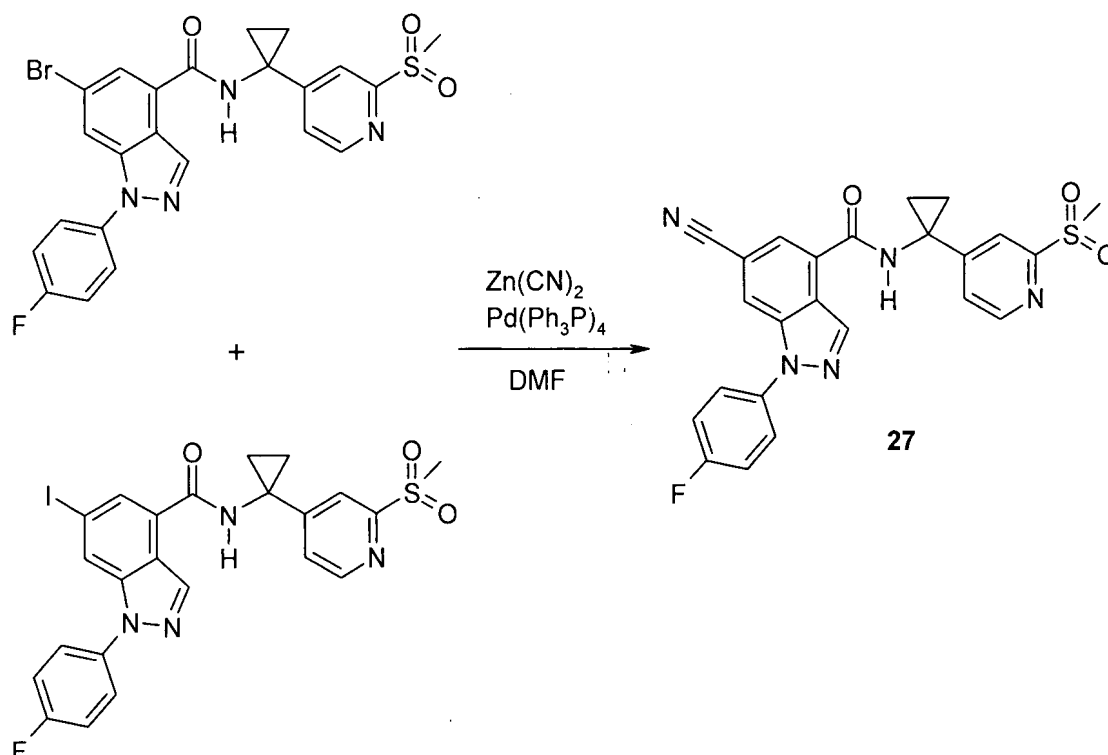
Ejemplo 26: Síntesis de [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metansulfonil-1*H*-indazol-4-carboxílico (26)



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento descrito en el Ejemplo 18 de una mezcla de [1-(2-metansulfonil-piridin-4-

il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (100 mg).

Ejemplo 27: Síntesis de [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-ciano-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (27)



A una solución agitada de [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indazol-4-carboxílico y [1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1*H*-indazol-4-carboxílico (150 mg) en DMF (1,0 mL, degasificado y anhidro) se añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio (33 mg, 0,028 mmol) y cianuro de zinc (40 mg, 0,34 mmol). La solución se evacúa y se purga con argón (3 veces) y se calienta hasta 120 °C. Después de 3 horas, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica en SiO₂ usando un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en heptano para dar un sólido, que se tritura con éter etílico para obtener el producto del título.

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Los compuestos se evalúan en cuanto a la capacidad de bloquear la interacción de CCR1 y MIP-1α en un ensayo celular funcional que mide el flujo de

calcio en células CCR1transfectadas.

Se cultivan células no adherentes adquiridas de Chemicon Corporation (HTS005C), que expresen de forma estable CCR1 y recombinante G-alfa-16 en medio RPMI 1640 (Mediatech 10-080-CM) suplementado con 10% de FBS, 0,4 mg/mL de Geneticina y penicilina/estreptomicina. El día del ensayo, las células se cargan con tintura Calcium 4 (Molecular Devices R7448) con Probenecid (Invitrogen P346400) a 8E5 células/mL durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se siembran en una placa de cultivo tisular de 384 cavidades a una densidad de 20.000 células/cavidad. El compuesto de ensayo apropiadamente diluido se añade a la cavidad para lograr una concentración superior de 3.000 nM (diluido 4 veces con 10 dosis totales). La concentración final de DMSO es del 1%. El tampón es HBSS (Invitrogen 14025) con 20 mM de HEPES a pH 7,4. Las células se incuban durante 30 minutos a 37 °C y luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se transfieren a HAMAMATSU FDSS6000 donde MIP-1alfa en 1% de BSA se añade a la concentración final de EC80. Todas las placas se deben leer en un lapso de 4 horas del inicio de la carga de la tintura. Las cavidades +/- MIP-1alfa que contienen DMSO diluido en vez de compuesto sirven como los controles. Los datos se analizan usando Activity Base software.

En general, el rango de potencia preferido (IC₅₀) de compuestos en el ensayo anterior es de 0,1 nM a 3 µM y el rango de potencia de máxima preferencia es de 0,1 nM a 50 nM.

Los compuestos representativos de la invención se ensayaron en el ensayo anterior y mostraron una actividad como CCR1 antagonistas, esto representa otra forma de realización de la invención.

Tabla II

Nombre	CCR1 IC ₅₀ (nM)
(1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	265
[1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	19
[1-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	7

93

P09-0521-PCT

(1-piridin-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	18
[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	0,5
[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	2
[1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	45
[1-(5-metansulfonil-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	14
[1-(5-metansulfonil-furan-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	4
éster metílico del ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico	11
ácido 3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoico	27
[1-(3-metilcarbamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	2
éster metílico del ácido 1-[3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico	98
{1-[3-(cianometil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	35
éster metílico del ácido [3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoilamino]-acético	5
éster metílico del ácido (S)-2-[3-(1-([1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino)-ciclopropil)-benzoilamino]-propiónico	80
[1-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	0,4
[1-(3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	5
[1-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	3

(1-piridin-3-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	88
[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	17
[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	75
(1- <i>m</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	26
[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	3
ácido 4-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-benzoico	69
[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	13
[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	10
(1- <i>p</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	14
(1-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	109
(1- <i>o</i> -tolil-ciclopropil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	61
[1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	11
[1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	61
[1-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	99
éster ter-butilico del ácido [2-(1-[[1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carbonil]-amino]-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico	285
[1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	290
[1-(4-metoxi-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-4-carboxílico	31

[1-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	17
[1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	9
[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	2
[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	4
éster ter-butílico del ácido [6-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-piridin-3-ilmetil]-carbámico	81
[1-(5-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	705
{1-[3-(carbamoilmetil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	74
{1-[3-(metilcarbamoilmetil-carbamoil)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	78
[1-(3-bromo-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	1
éster metílico del ácido 3-[3-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-bencensulfonil]-propiónico	17
[1-(3-metansulfonil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	1
[1-(3-carbamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	40
éster metílico del ácido 3-[5-(1-{[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]-amino}-ciclopropil)-piridin-2-sulfonil]-propiónico	10
[1-(6-metilamino-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	28
[1-(6-sulfamoil-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	5
[1-(3-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	3
[1-(2-bromo-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	3

[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	2
[1-(4-metoxi-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	51
[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	62
[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	6
[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico	4
{1-[6-(acetil-metil-amino)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico	20
[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico	2
[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-yodo-1H-indazol-4-carboxílico	13
[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-6-metansulfonil-1H-indazol-4-carboxílico	7
[1-(2-metansulfonil-piridin-4-il)-ciclopropil]-amida del ácido 6-Ciano-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-4-carboxílico	0,1

MÉTODO DE USO

Los compuestos de la invención son antagonistas efectivos de las interacciones entre CCR1 y sus ligandos de quimioquinas y, así, inhiben la actividad mediada por CCR1. En consecuencia, en una forma de realización de la invención, se proporcionan métodos de tratamiento de trastornos autoinmunes usando compuestos de la invención. En otra forma de realización, se proporcionan métodos de tratamiento de trastornos inflamatorios usando compuestos de la invención.

Sin desear quedar ligados por la teoría, al antagonizar las interacciones entre CCR1 y sus ligandos de quimioquinas, los compuestos bloquean la quimiotaxis de células proinflamatorias incluyendo monocitos, células dendríticas macrófagas, eosinófilos y células T (TH1) y otras células CCR1 positivas en tejidos inflamados y, así, mejoran la inflamación crónica asociada con enfermedades autoinmunes. Así, la inhibición de la actividad de CCR1 es un medio atractivo para prevenir y tratar una

variedad de trastornos autoinmunes, incluyendo enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, rechazo de órganos (Horuk *et al.* (2001) *JBC* 276 p. 4199) y rechazo de trasplante de médula ósea y otros trastornos asociados con un influjo de células proinflamatorias. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir o tratar inflamación aguda o crónica, alergias, dermatitis de contacto, psoriasis, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, enfermedad de intestino inflamatorio, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, enfermedad de injerto versus huésped (y otras formas de rechazo de órganos o de trasplante de médula ósea), enfermedad de Alzheimer (Halks-Miller *et al.* (2003) *Ann Neurol* 54 p.638), *Asthma* (Jouber *et al.* (2008) *J. Immunol* 180 p. 1268), enfermedad renal crónica (Tofam *et al.* (1999) *J. Clin. Invest.* 104 p. 1549), sepsis (He *et al.* (2007) *Am J. Physiol* 292 p. G1173), miocarditis autoinmune (Futamats *et al.* (2006) *J Mol Cell Cardiology* 40 p. 853), mieloma múltiple (*Blood* (2001) 97 pp 3349-3353), EPOC (*Expert Opin. Investig. Drugs* (2005) 14 pp 785-796) y lupus eritematoso sistémico. En particular, los compuestos se pueden usar para prevenir o tratar artritis reumatoidea y esclerosis múltiple. Otros trastornos asociados con el tráfico de células proinflamatorias serán evidentes para los expertos en el arte y también se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de esta invención.

Para el tratamiento de las enfermedades y condiciones antes mencionadas, una dosis terapéuticamente efectiva estará, en general, en el rango de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis de un compuesto de la invención; con preferencia, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Por ejemplo, para administración a una persona de 70 kg, el rango de la dosis sería de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7000 mg por dosis de un compuesto de la invención, con preferencia de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 1400 mg por dosis. Cierta grado de optimización de la dosis de rutina se requerirá para determinar un nivel y patrón de dosis óptimos. El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces a día.

Administración general y composiciones farmacéuticas

Cuando se usan como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Estas composiciones se pueden preparar usando procedimientos bien conocidos en el arte farmacéutico y comprenden al menos un compuesto de la invención. Los

compuestos de la invención también se pueden administrar solos o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los compuestos de la invención, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de realización, proporcionar una mayor disolución o dispersión, mayor actividad
5 antagonista, proporcionan terapia concomitante, y similares. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar por sí mismos o en conjunto con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también en conjunto con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad terapéutica o farmacéuticamente efectiva,
10 pero se pueden administrar en menores cantidades para fines diagnósticos u otros fines.

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo usando cualquiera de los modos de administración aceptados de composiciones farmacéuticas. Así, la
15 administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, bucal (por ejemplo, sublingual), nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, en forma de polvo sólido, semisólido, liofilizado o formas de dosificación líquidas tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas blandas elásticas y de gelatina dura, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles o similares, con preferencia en formas
20 de unidad de dosis apropiadas para administración simple de dosis precisas. Las composiciones farmacéuticas incluirán, en general, un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el / un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores, adyuvantes, diluyentes, vehículos o sus combinaciones. Estos excipientes,
25 portadores o aditivos farmacéuticamente aceptables así como métodos de preparación de composiciones farmacéuticas para diversos modos de administración son bien conocidos por los expertos en el arte. El estado del arte se pone de evidencia, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea y Febiger, 1990; cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en sus totalidades para describir mejor el estado de la técnica.

35 Como esperaría un experto en el arte, se seleccionarán las formas de los

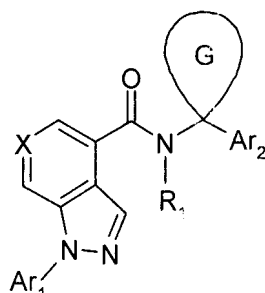
96

P09-0521-PCT

compuestos de la invención utilizados en una formulación farmacéutica particular (por ejemplo, sales) que poseen características físicas apropiadas (por ejemplo, hidrosolubilidad) que se requiere para que la formulación sea eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

- 5 **X** es nitrógeno o **C-R₂**;
Ar₁ es carbociclo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres **R_a**;
Ar₂ es carbociclo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres **R_b**;
 10 **G** **cíclico** es carbociclo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos **R_g**;
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
R₂ es hidrógeno o **R_a**;
R_a es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, cicloalquil C₃₋₆-amino, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, acilo C₁₋₆, acilamino C₁₋₆, dialquil C₁₋₆-aminocarbonilo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, **R₃-S(O)_m-NH-**, **R₃-NH-S(O)_m-**, arilo o carboxilo;
 15 **R_b** es hidroxilo, carboxilo, halógeno, **-(CH₂)_n-CN**, **-(CH₂)_n-CO₂alquilo C₁₋₆**, nitro, **-SO₃H**, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-, **-(CH₂)_n-NR_cR_d**, **R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-**, **R₃-S(O)_m-NR_e-**, **R₃-NR_e-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-**, **-NR_f-C(O)-R_e**, **-(CH₂)_y-C(O)-(CH₂)_n-NR_cR_d**, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada **R_b** de ser posible, está opcionalmente halogenado o sustituido con 1 a 3 alquilo C₁₋₆, hidroxilo, acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-S(O)_m-, arilo o carboxilo;
 cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilalquilo C₀₋₃, alcoxi C₁₋₆-carbonilcicloalquilo C₃₋₁₀, **-(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f** o **-(CH₂)_n-NR_eR_f**;
 25 cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi

C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, mono- o dialquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆;

R_g es alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente halogenado, de forma parcial o total, alqueno C₂₋₆, carbociclo, alcoxi C₁₋₆, carbocicilil-alcoxi C₁₋₆, carbocicilil-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, -(CH₂)_n-CO₂alquilo C₁₋₆ u oxo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicilil(CH₂)₀₋₁, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, mono- o dialquil C₁₋₆-amino(CH₂)₂₋₃N(R_e)-, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, -C(O)NR_eR_f, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o acilamino C₁₋₆;

cada n, y es, de modo independiente, 0-3;

cada m es, de modo independiente, 0-2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y en donde

G cíclico es carbociclo-opcionalmente sustituido con uno a dos R_g

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 y en donde

X es nitrógeno;

Ar₁ es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a tres R_a;

Ar₂ es carbociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres R_b;

R₁ es hidrógeno;

R_a es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, di-alquil C₁₋₆-amino, metilsulfonilo, halógeno o ciano;

R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-CO₂alquilo C₁₋₆, nitro, -SO₃H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)-,

-(CH₂)_n-NR_cR_d, R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, R₃-S(O)_m-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-(CH₂)_n-NR_cR_d, heterocicililo, arilo o heteroarilo, cada R_b de ser posible, está opcionalmente halogenado o sustituido con 1 a 3 alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-S(O)_m-, arilo o carboxilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicilil(CH₂)₀₋₁, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, mono- o dialquil C₁₋₆-amino(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₆)-, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, -C(O)NR_eR_f, amino, mono- o di-alquil C₁₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o acilamino C₁₋₆

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 y en donde

Ar₁ es fenilo sustituido con uno a dos **R_a**;

Ar₂ es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos **R_b**;

G cíclico es ciclopropilo o ciclobutilo;

5 **R_a** es halógeno;

R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, -CF₃, -CN, -SO₃H, alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₃, -(CH₂)_n-CO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-NR_cR_d, R₃-S(O)_m(CH₂)₀₋₁-, R₃-S(O)₂-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)₂(CH₂)₀₋₁-, -NR_f-C(O)-R_e, -(CH₂)_y-C(O)-NR_cR_d o morfolinilo;

10 cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilalquilo C₀₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilcicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁₋₆ u oxo

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 y en donde

G cíclico es ciclopropilo;

R_a es -F o -Cl;

20 **R_b** es -CH₃, carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -CH₂-NR_cR_d, R₃-S(O)_m-, R₃-S(O)₂-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e, -C(O)NR_cR_d o morfolinilo;

cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metoxycarbonil-alquilo C₁₋₂-, metoxycarbonil-cicloalquil C₃- o -(CH₂)-C(O)-NR_eR_f;

25 cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o -CH₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos -OCH₃ u oxo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 y en donde

30 **X** es C-R₂;

Ar₁ es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a tres **R_a**;

Ar₂ es carbociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres **R_b**;

G cíclico es carbociclo opcionalmente sustituido con uno a dos **R_g**;

R₁ es hidrógeno;

35 **R₂** es hidrógeno o **R_a**;

- R_a es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , di-alquil C_{1-6} -amino, metilsulfonilo, halógeno o ciano;
- R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C_{1-6} , nitro, $-SO_3H$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-C(O)-$, $-(CH_2)_n-NR_cR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $R_3-S(O)_m-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $-NR_f-C(O)-$
- 5 R_e , $-(CH_2)_y-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada R_b de ser posible, está opcionalmente halogenado o sustituido con 1 a 3 alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil $C_{1-6}-S(O)_m-$, arilo o carboxilo;
- cada R_c , R_d es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilalquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilcicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_n-$
- 10 $C(O)-NR_eR_f$ o $-(CH_2)_n-NR_eR_f$;
- cada R_e , R_f es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , mono- o dialquil C_{1-6} -aminoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o acilo C_{1-6} ;
- 15 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclil $(CH_2)_{0-1}$, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, mono- o dialquil C_{1-6} -amino $(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo C_{1-6})-, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, $-C(O)NR_eR_f$, amino, mono- o di-alquil C_{1-6} -amino, alcoxi C_{1-6} -carbonilo o acilamino C_{1-6}
- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 y en donde
- Ar_1 es fenilo sustituido con uno a dos R_a ;
- Ar_2 es fenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos R_b ;
- 25 **G cíclico** es ciclopropilo o ciclobutilo;
- R_a es alquilo C_{1-3} , metilsulfonilo, halógeno o ciano;
- R_b es hidroxilo, carboxilo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-SO_3H$, alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-3} , $-(CH_2)_n-CO_2$ alquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_n-NR_cR_d$, $R_3-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$, $R_3-S(O)_2-NR_e-$, $R_3-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}-$, $-NR_f-C(O)-R_e$, $-(CH_2)_y-C(O)-NR_cR_d$ o morfolinilo;
- 30 cada R_c , R_d es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonilalquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonilcicloalquilo C_{3-6} o $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$;
- cada R_e , R_f es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;
- R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi
- 35 C_{1-6} u oxo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 y en donde

G cíclico es ciclopropilo;

R_a es -F o -Cl, metilo, metilsulfonilo o ciano;

5 **R_b** es -CH₃, carboxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -CO₂Me, -NR_cR_d, -(CH₂)-NR_cR_d, R₃-S(O)_m-, R₃-S(O)₂-NR_e-, R₃-NR_e-S(O)₂-, -NR_f-C(O)-R_e, -C(O)NR_cR_d o morfolinilo;

cada **R_c**, **R_d** es, de modo independiente, hidrógeno, -CH₃, -C(O)CH₃, -CH₂CN, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metoxycarbonil-alquilo C₁₋₂-, metoxycarbonil-C₃cicloalquil- o -(CH₂)-C(O)-

10 **NR_eR_f**;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno o -CH₃;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos -OCH₃ u oxo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y en donde

G cíclico es ciclopropilo o ciclobutilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 y en donde

G cíclico es ciclopropilo

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 y en donde

R_c, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y **R_d** es acilo C₁₋₆, ciano-alquil C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₀₋₃-, alcoxi C₁₋₆-carbonilcicloalquilo C₃₋₁₀ o -(CH₂)_n-C(O)-NR_eR_f;

cada **R_e**, **R_f** es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆

25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

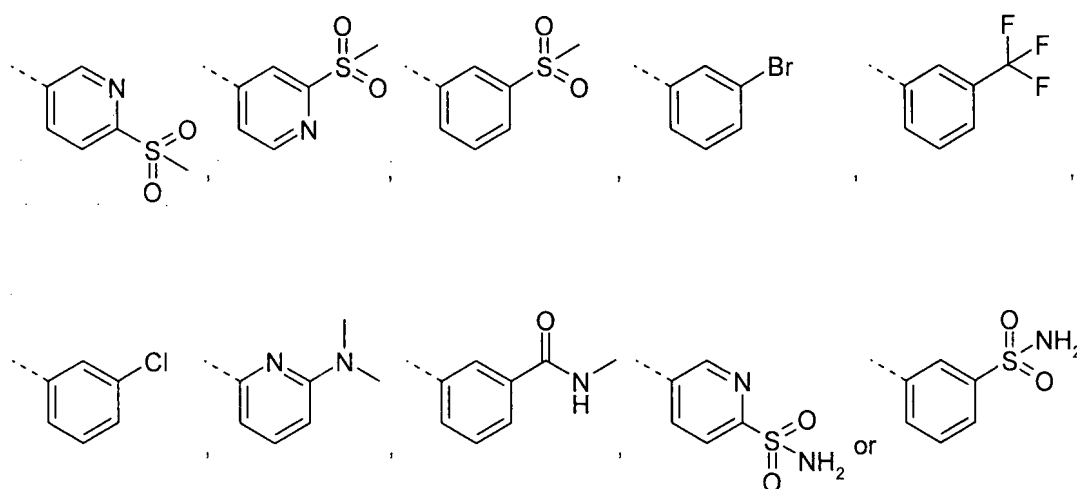
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 y en donde

Ar₂ es fenilo, pirimidinilo, furanilo, tiazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos **R_b**;

R_b es -SO₂Me, -I, -Br, -Cl, -CF₃, -OMe, -NMe₂, -CONHMe, -SO₂NH₂

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 y en donde **Ar₂** es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 y en donde

R_9 es

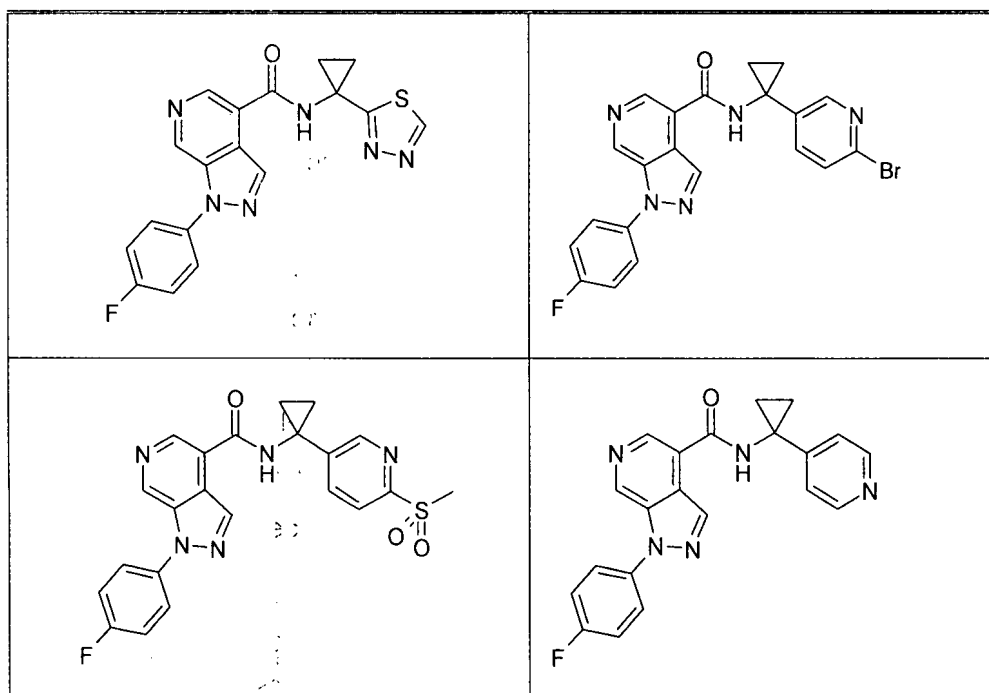
- 5 i) alquilo C_{1-2} , $-CF_3$, alquenilo C_2 , fenilo, alcoxi C_{1-4} , carbocicli CH_2O- , carbocicli CH_2- , $-CH_2OH$, hidroxilo, $-CO_2$ alquilo C_{1-4} u oxo;

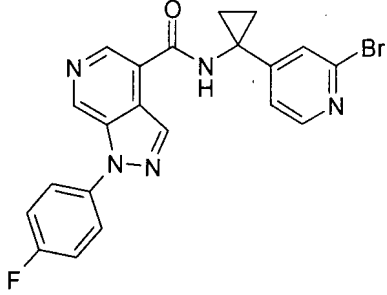
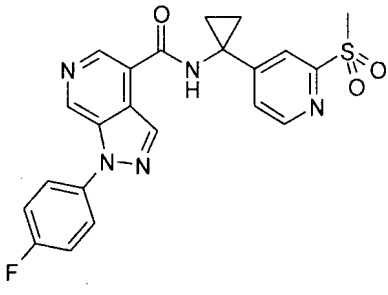
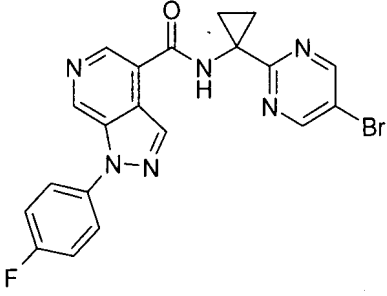
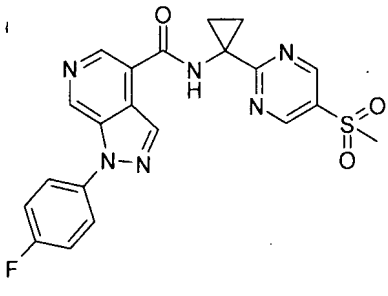
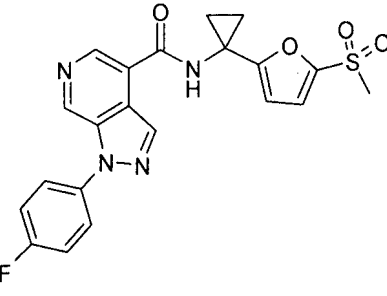
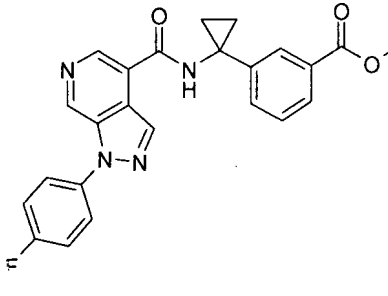
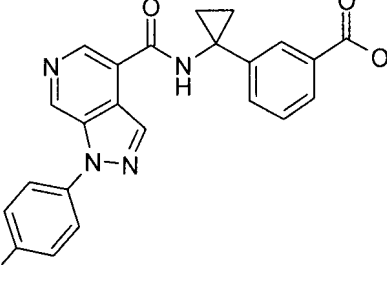
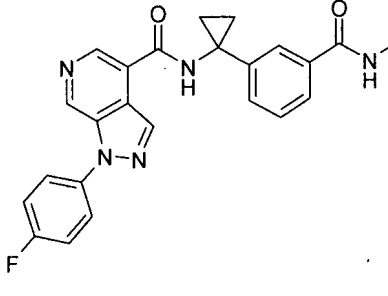
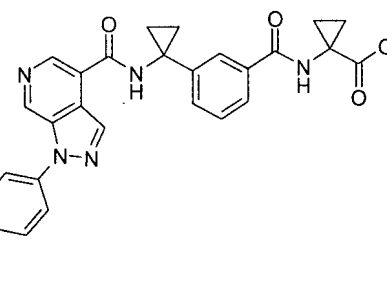
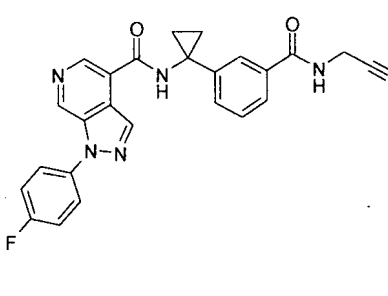
o

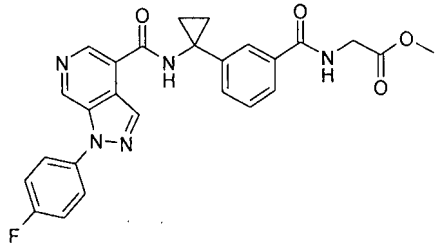
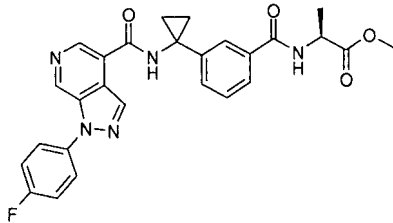
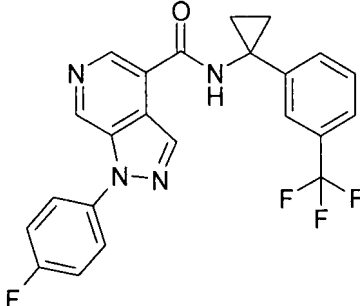
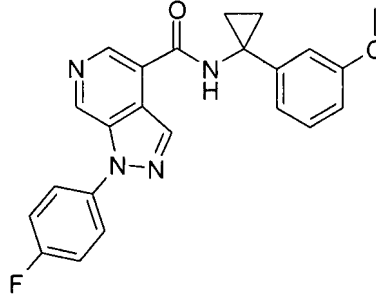
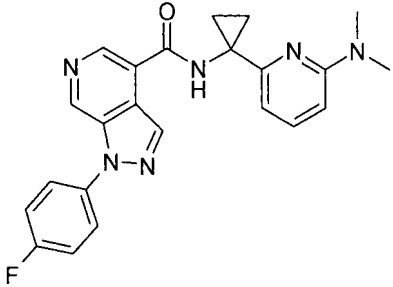
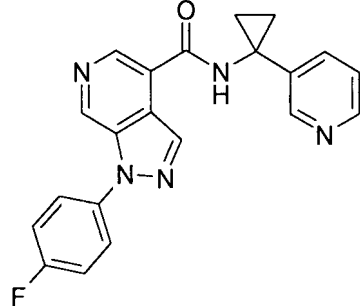
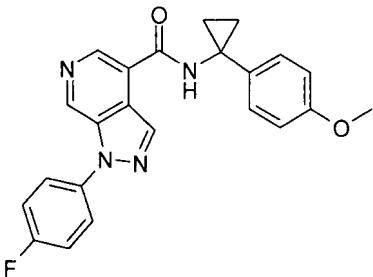
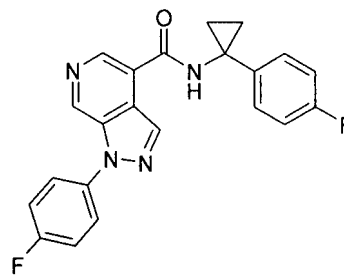
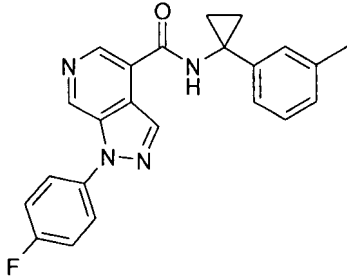
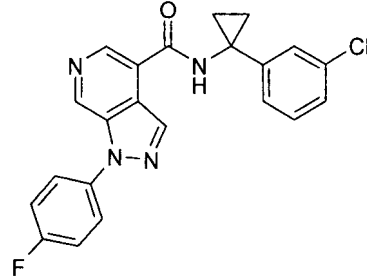
- ii) es metilo, vinilo, $-CF_3$, fenilo, $-CH_2OH$ o hidroxilo

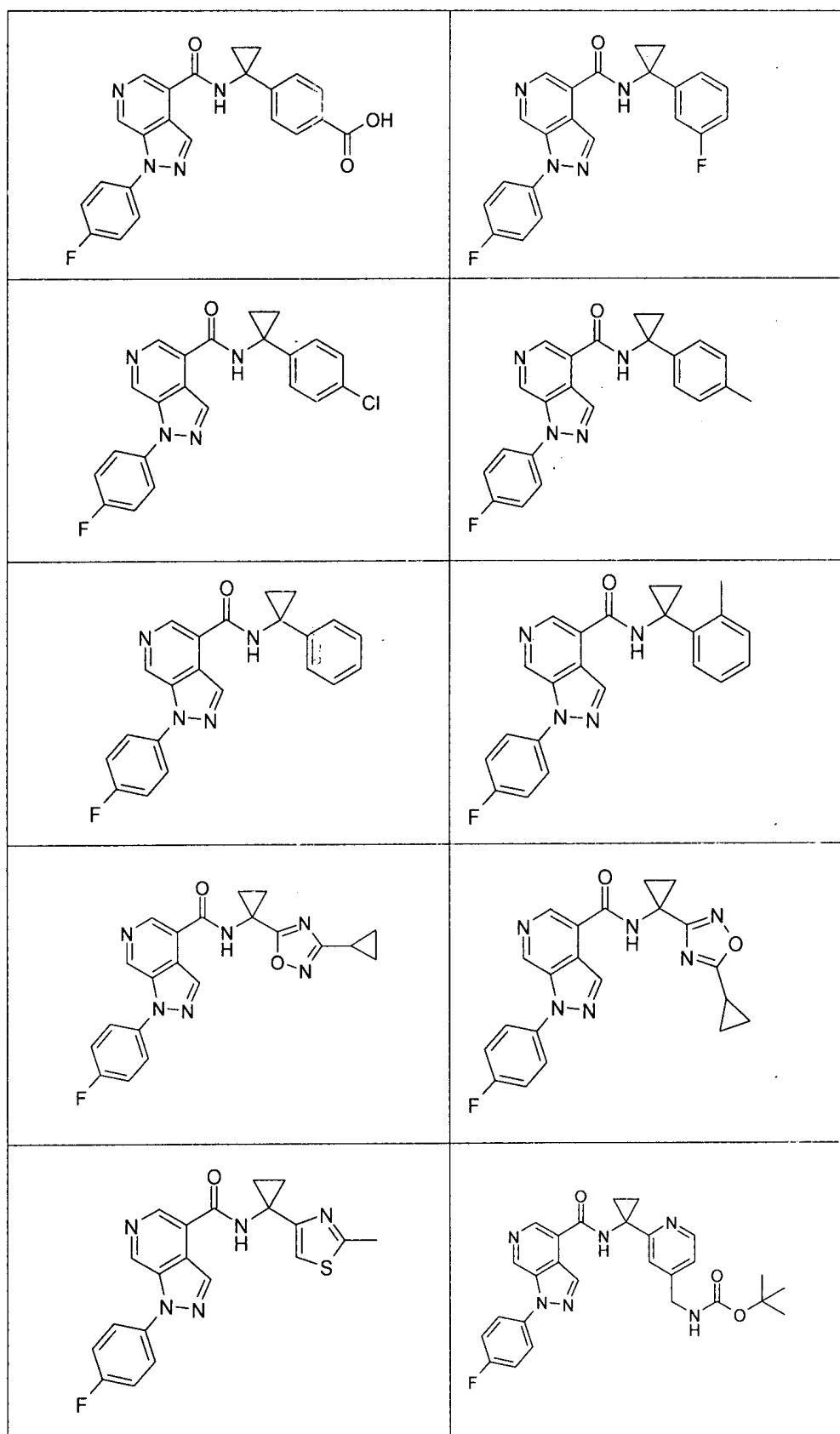
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 15. Un compuesto seleccionado de



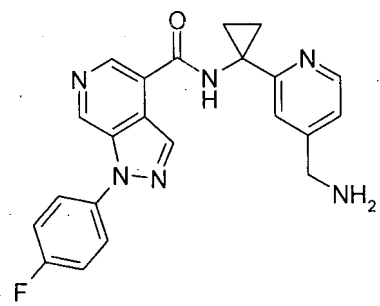
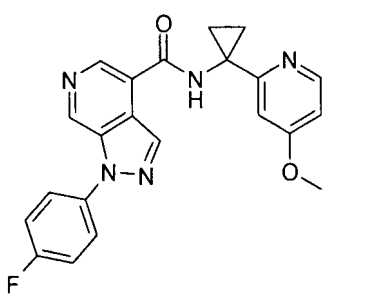
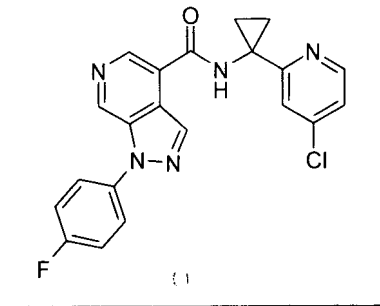
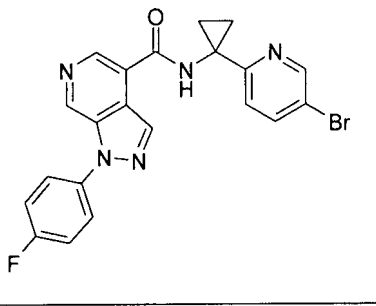
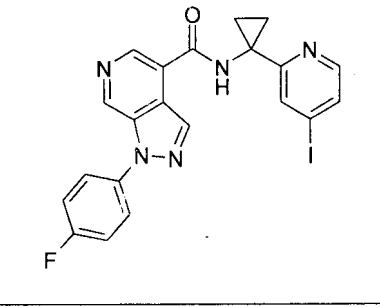
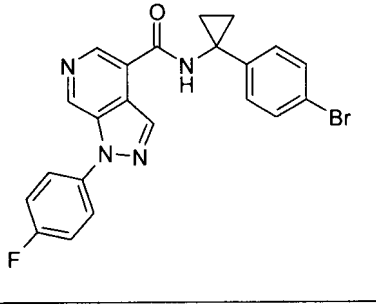
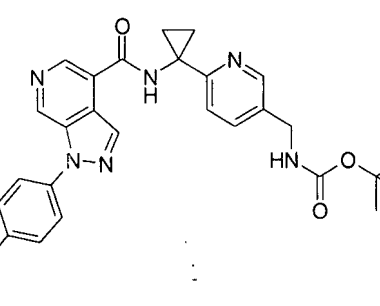
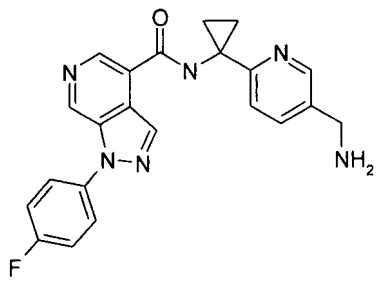
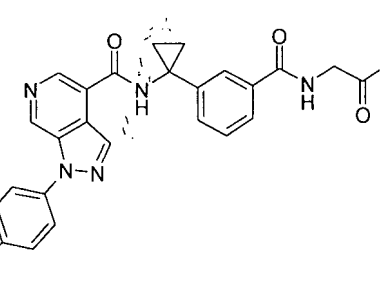
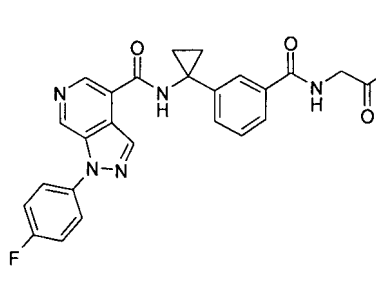
 <chem>Brc1ccc(cc1)C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>Brc1ccncc1C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccncc1C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>CS(=O)(=O)c1ccoc1C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>CNC(=O)c1ccc(cc1)C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>COC(=O)C1CC1NC(=O)c2ccc(cc2)C3CC3NC(=O)c4nc5c(cc4n5)n6ccc(F)cc6</chem>	 <chem>N#CCNC(=O)c1ccc(cc1)C2CC2NC(=O)c3nc4c(cc3n4)n5ccc(F)cc5</chem>

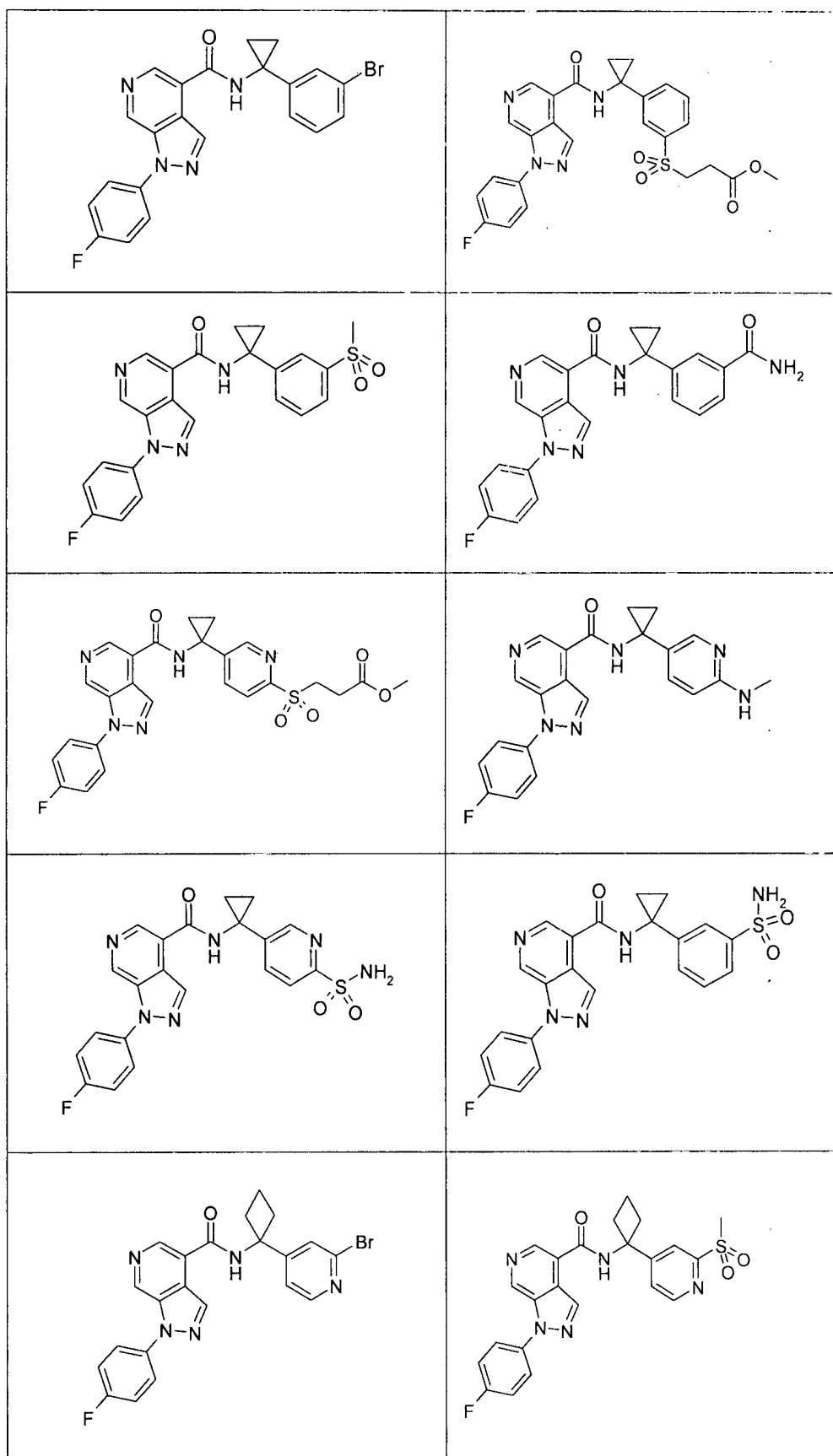
	
	
	
	
	



101

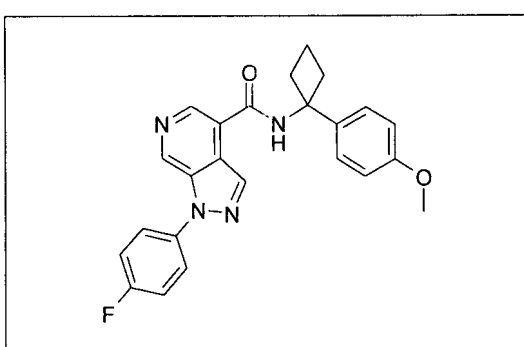
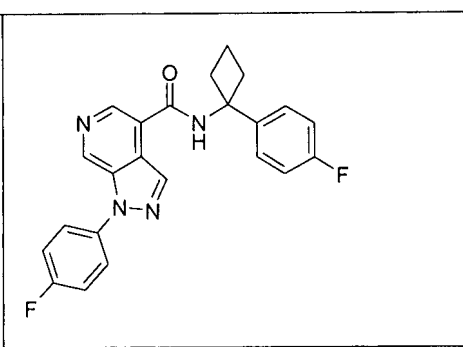
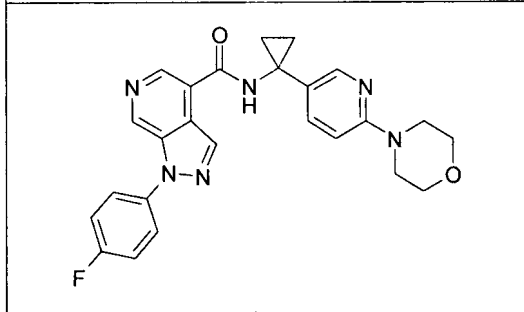
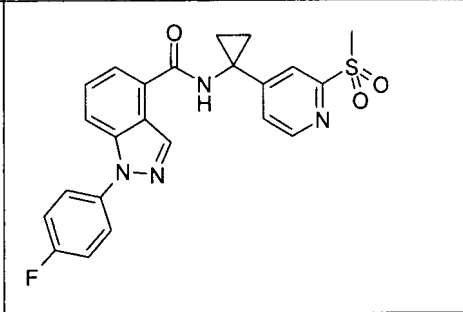
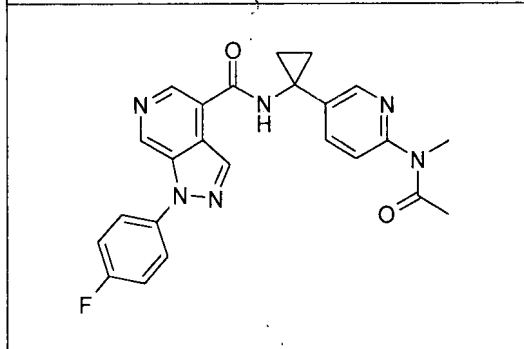
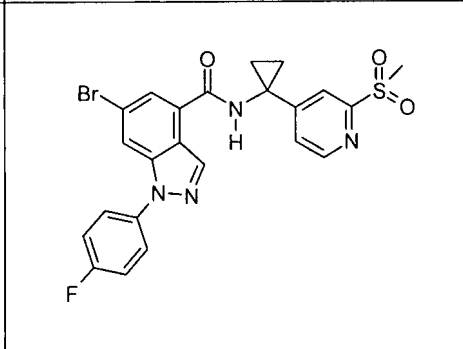
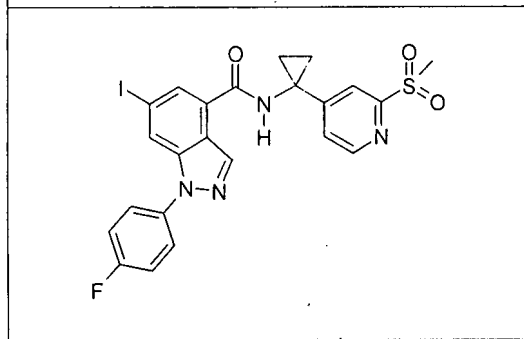
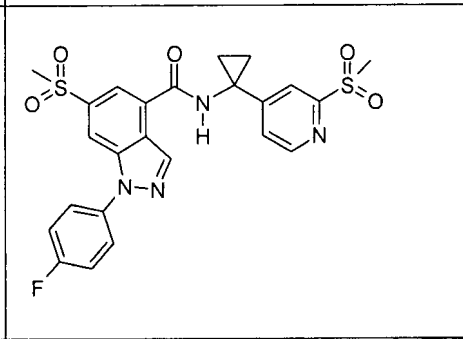
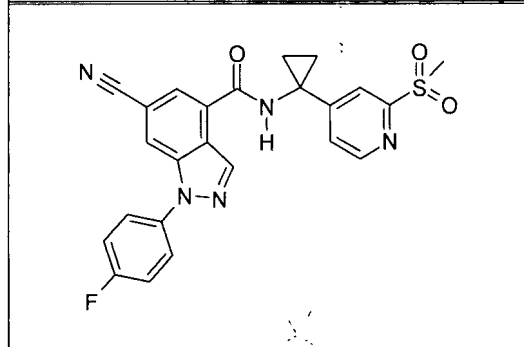
P09-0521-PCT



162

P09-0521-PCT

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

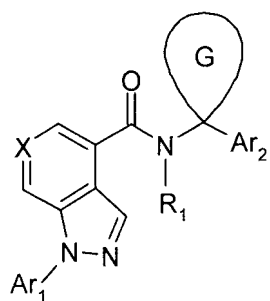
16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o varios portadores y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

17. Un método de tratamiento de inflamación crónica, alergias, dermatitis de contacto, psoriasis, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1,
5 enfermedad de intestino inflamatorio, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad de Alzheimer, asma, enfermedad renal crónica, sepsis, miocarditis autoinmune y lupus eritematoso sistémico, que comprende la administración a un paciente de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el tratamiento es para artritis reumatoidea y esclerosis múltiple.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el tratamiento es para artritis reumatoidea.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el tratamiento es para
15 esclerosis múltiple.

RESUMEN

Se revelan antagonistas del receptor de CCR1 de la fórmula (I)



(I)

en donde Ar₁, Ar₂, R₁, X y G se describen en la presente. También se describen
5 composiciones, métodos de preparación y uso de los compuestos de la fórmula (I).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09-0521-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/053142	International filing date (day/month/year) 19/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/10/2009
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

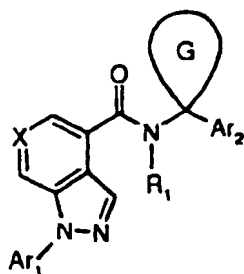
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/053142

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Disclosed are CCR1 receptor antagonists of the formula (I)



(I)

wherein

X is nitrogen or C-R₂;

Ar₁ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl each optionally substituted by one to three R_a;

Ar₂ is carbocycle, heteroaryl or heterocyclyl, each optionally substituted by one to three R_b;

Cyclic G is carbocycle, or heterocyclyl each optionally substituted by one to two R_c;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl.

Also disclosed are compositions, methods of making and using compounds of the formula (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/053142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D471/04 A61K31/437 A61K31/4439
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/102883 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; CALLAHAN JAMES FRANCIS [US]; KERNS JEFFR) 13 September 2007 (2007-09-13) the whole document	1-20
A	JIE-FEI CHENG ET AL: "CCR1 antagonists", MOLECULAR DIVERSITY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 12, no. 1, 17 June 2008 (2008-06-17), pages 17-23, XP019611778, ISSN: 1573-501X the whole document	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2010

Date of mailing of the international search report

27/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

Information on patent family members

PCT/US2010/053142

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007102883 A2	13-09-2007	EP 1940394 A2	09-07-2008
		JP 2009513677 T	02-04-2009
		US 2008262040 A1	23-10-2008



No. 12-068976- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐