

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-121648
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA.

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN Inglaterra

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 01 de diciembre de 2006

P2006/000263

SS

25-25-12

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-121648-00000-0000
Fec: 2006-12-01 16:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tte. 11 PATENTERYII
Em: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fes: 334

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1																	
SOLICITUD DE:																	
☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.																
2																	
SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>GLAXO GROUP LIMITED</u> Dirección: <u>Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>BRITANICA</u> Lugar de Constitución: <u>INGLATERRA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____															
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u> IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Btá TP 135.799</u>															
4	INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER LISTA ADJUNTA</u> Dirección: <u>VER LISTA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER LISTA ADJUNTA</u>															
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/006182</u> Fecha <u>Junio 7, 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/121140</u> Fecha <u>Diciembre 22, 2005</u>																
6	Título (54) <u>DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA</u>																
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/04, A61K 31/435, A61P 29/00, 19/02, C07D 471/04, 221/00, 209/00.</u>																
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	<table border="1"><thead><tr><th>(33) País de Origen</th><th>(32) Fecha</th><th>(31) Número de Solicitud</th></tr></thead><tbody><tr><td>GB</td><td>Junio 9, 2004</td><td>0412908.6</td></tr><tr><td>GB</td><td>Noviembre 11, 2004</td><td>0424950.4</td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></tbody></table>	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	GB	Junio 9, 2004	0412908.6	GB	Noviembre 11, 2004	0424950.4						
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud															
GB	Junio 9, 2004	0412908.6															
GB	Noviembre 11, 2004	0424950.4															
9	Comprobante de pago No. <u>06-91.057</u> Fecha <u>Noviembre 24, 2006</u>																

10

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. Copia simple ver expediente No. 06-047.825
- ☐ 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Bta T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/006182

ANDREW JOHN EATHERTON
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

GERARD MARTIN PAUL GIBLIN
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

MATTHEW RUSSELL JOHNSON
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

WILLIAM LEONARD MITCHELL
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

ALCIDE PERBONI
Via Alessandro Fleming 2
37135, Verona
Italia
Nacionalidad: Italiana

BRIAN PETER SLINGSBY
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-121648- 00000-0000
Fec: 2006-12-01 16:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYS
EVE: 370 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION Folios: 334

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 96 - 91,057
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710009	27/11/2006	3,704,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de octubre de 2003

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

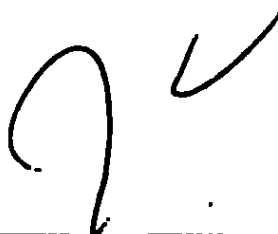
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 December 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/121140 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/435, A61P 29/00, 19/02, C07D 471/04, 221/00,
209/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/006182

(22) International Filing Date: 7 June 2005 (07.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0412908.6 9 June 2004 (09.06.2004) GB
0424950.4 11 November 2004 (11.11.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EATHERTON,
Andrew, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Fron-
tiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex
CM19 5AW (GB). GIBLIN, Gerard, Martin, Paul
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).
JOHNSON, Matthew, Russell [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, New Frontiers Science Park South, Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW (GB). MITCHELL, William,
Leonard [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
5AW (GB). PERBONI, Alcide [IT/IT]; GlaxoSmithKline
SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).
SLINGSBY, Brian, Peter [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow
Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: THOMPSON, Clive, Beresford; GlaxoSmithK-
line, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great
West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

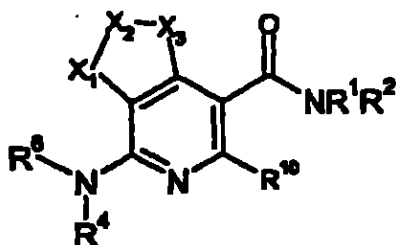
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,

[Continued on next page]

(54) Title: PYRROLOPYRIDINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel pyrrolopy-
ridine derivatives, pharmaceutical compositions containing these
compounds and their use in the treatment of diseases, particularly
pain, which diseases are caused directly or indirectly by an increase
or decrease in activity of the cannabinoid receptor.

WO 2005/121140 A1



MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Pyrrolopyridine Derivatives

The present invention relates to novel pyrrolopyridine derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use in the treatment of diseases, particularly pain, which diseases are caused directly or indirectly by an increase or decrease in activity of the cannabinoid receptor.

Cannabinoids are a specific class of psychoactive compounds present in Indian cannabis (*Cannabis sativa*), including about sixty different molecules, the most representative being cannabitol, cannabidiol and several isomers of tetrahydrocannabinol. Knowledge of the therapeutic activity of cannabis dates back to the ancient dynasties of China, where, 5,000 years ago, cannabis was used for the treatment of asthma, migraine and some gynaecological disorders. These uses later became so established that, around 1850, cannabis extracts were included in the US Pharmacopoeia and remained there until 1947.

Cannabinoids are known to cause different effects on various systems and/or organs, the most important being on the central nervous system and on the cardiovascular system. These effects include alterations in memory and cognition, euphoria, and sedation. Cannabinoids also increase heart rate and vary systemic arterial pressure. Peripheral effects related to bronchial constriction, immunomodulation, and inflammation have also been observed. The capability of cannabinoids to reduce intraocular pressure and to affect respiratory and endocrine systems is also well documented. See e.g. L.E. Hollister, *Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews*, Vol. 38, pp. 1-20, (1986). More recently, it was found that cannabinoids suppress the cellular and humoral immune responses and exhibit antiinflammatory properties. Wirth et al., *Antiinflammatory Properties of Cannabinoids, Life Science*, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980).

In spite of the foregoing benefits, the therapeutic use of cannabis is controversial, both due to its relevant psychoactive effects (causing dependence and addiction), and due to manifold side effects that have not yet been completely clarified. Although work in this field has been ongoing since the 1940's, evidence indicating that the peripheral effects of cannabinoids are directly mediated, and not secondary to a CNS effect, has been limited by the lack of receptor characterization, the lack of information concerning an endogenous cannabinoid ligand and, until recently, the lack of receptor subtype selective compounds.

The first cannabinoid receptor was found to be mainly located in the brain, in neural cell lines, and, only to a lesser extent, at the peripheral level. In view of its location, it was called the central receptor ("CB1"). See Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," *Nature*, Vol. 346, pp. 561-564 (1990). The second cannabinoid receptor ("CB2") was identified in the spleen, and was assumed to modulate the non psychoactive effects of the cannabinoids. See Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," *Nature*, Vol. 365, pp. 61-65 (1993).

Recently, some compounds have been prepared which are capable of acting as agonists on both the cannabinoid receptors. For example, use of derivatives of dihydroxypyrrole-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazine in the treatment of glaucoma and the use of derivatives of 1,5-diphenyl-pyrazole as immunomodulators or psychotropic agents in the treatment of various neuropathologies, migraine, epilepsy, glaucoma, etc are known. See U.S. Patent No. 5,112,820 and EP 576357, respectively.

However, because these compounds are active on both the CB1 and CB2 receptor, they can lead to serious psychoactive effects.

5 The foregoing indications and the preferential localization of the CB2 receptor in the immune system confirms a specific role of CB2 in modulating the immune and antiinflammatory response to stimuli of different sources.

The total size of the patient population suffering from pain is vast (almost 300 million), dominated by those suffering from back pain, osteo-arthritic pain and post-operative pain. Neuropathic pain (associated with neuronal lesions such as those induced by diabetes, HIV, herpes infection, or stroke) occurs with lower, but still substantial prevalence, as does cancer pain.

10 The pathogenic mechanisms that give rise to pain symptoms can be grouped into two main categories:

- those that are components of inflammatory tissue responses (Inflammatory Pain);
- those that result from a neuronal lesion of some form (Neuropathic Pain).

15 Chronic inflammatory pain consists predominantly of osteoarthritis, chronic low back pain and rheumatoid arthritis. The pain results from acute and on-going injury and/or inflammation. There may be both spontaneous and provoked pain.

20 There is an underlying pathological hypersensitivity as a result of physiological hyperexcitability and the release of inflammatory mediators which further potentiate this hyperexcitability. CB2 receptors are expressed on inflammatory cells (T cells, B cells, macrophages, mast cells) and mediate immune suppression through inhibition of cellular interaction/ inflammatory mediator release. CB2 receptors may also be expressed on sensory nerve terminals and therefore directly inhibit hyperalgesia.

25 More recently, data suggests a role for CB2 receptor activation in the CNS. Until recently the CB2 receptor was thought to be restricted to the periphery, however emerging data suggests inflammatory pain-mediated induction of CB2 receptor expression in rat spinal cord which coincides with the appearance of activated microglia (Zhang et. al., 2003). Furthermore CB2 receptor agonists have been shown to reduce mechanically evoked responses and wind-up of wide dynamic range neurones in spinal cord dorsal horn in animal models of inflammatory pain (Zhang et. al., 2003, Eur J. Neurosci. 17: 2750-2754, Nackley et. al., 2004, J. Neurophys. 92: 3562-3574, Elmes et. al., 2004, Eur. J. Neurosci. 20: 2311-2320.)

30 The role of CB2 in immunomodulation, inflammation, osteoporosis, cardiovascular, renal and other disease conditions is now being examined.

35 Based on the foregoing, there is a need for compounds which have activity against the CB2 receptor. Thus, CB2 modulators are believed to offer an unique approach toward the pharmacotherapy of immune disorders, inflammation, osteoporosis, renal ischemia and other pathophysiological conditions.

40 The present invention provides novel pyrrolopyridine derivatives of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, pharmaceutical compositions containing these compounds or derivatives, and their use as CB2 receptor modulators, which are useful in the treatment of a variety of disorders.

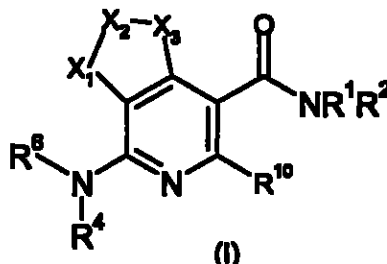
The present invention further comprises a method for treating disease mediated by CB2 receptors in an animal, including humans, which comprises administering to an animal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

h

In light of the fact that cannabinoids act on receptors capable of modulating different functional effects, and in view of the low homology between CB2 and CB1, a class of drugs selective for the specific receptor sub-type is desirable. The natural or synthetic cannabinoids currently available do not fulfil this function because they are active on both receptors.

5 In one embodiment of the present invention includes compounds which are capable of selectively modulating the receptors for cannabinoids and therefore the pathologies associated with such receptors.

The invention provides compounds of formula (I):



wherein:

X_1 is NR^{12} and X_2 and X_3 together form a $-CR^{13}=CR^{11}-$ group or X_3 is NR^{12} and X_2 and X_1 together form a $-CR^{13}=CR^{11}-$ group;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and halosubstituted C_{1-6} alkyl;

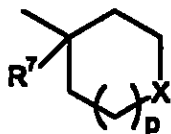
R^2 is hydrogen or $(CH_2)_m R^3$ where m is 0 or 1;

or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form an optionally substituted 4- to 8-membered non-aromatic heterocyclyl ring;

R^3 is a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, a C_{3-6} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-10} alkyl, a C_{2-10} alkenyl, a C_{3-6} cycloalkenyl, a C_{2-10} alkynyl, a C_{3-6} cycloalkynyl or phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted, or R^5 ;

R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, halosubstituted C_{1-6} alkyl, $COCH_3$, and SO_2Me ;

R^5 is



wherein p is 0, 1 or 2, and X is CH_2 , O, S, or SO_2 ;

R^6 is unsubstituted or substituted phenyl, unsubstituted or substituted C_{3-6} cycloalkyl or an unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;

or R^4 and R^6 together with N to which they are attached form an optionally substituted 4- to 8-membered non-aromatic heterocyclyl ring;

R^7 is OH, C_{1-6} alkoxy, $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ or SO_2R^9 ;

R^{8a} is H or C_{1-6} alkyl;

R^{8b} is H or C_{1-6} alkyl;

R^9 is C_{1-6} alkyl;

R^{10} is hydrogen, substituted or unsubstituted (C_{1-6}) alkyl or chloro;

R^{11} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{12} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{13} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

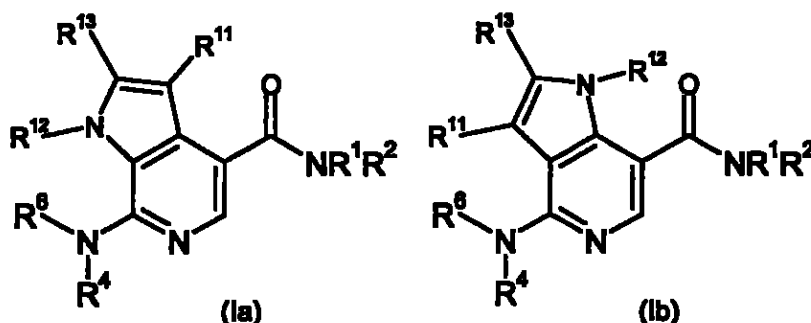
q is 0, 1 or 2;

- 5 and pharmaceutically acceptable derivatives thereof wherein the compound is not 3-methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide or 3-methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide.

- 10 Compounds 3-methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide or 3-methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide, (Examples 22 and 23) did not appear to have CB2 activity in the assay used.

In one embodiment compounds of formula (I) are compounds of formula (Ia) or (Ib):

15



wherein $R^1, R^2, R^4, R^6, R^{11}, R^{12}$ and R^{13} are as defined for compounds of formula (I).

In one embodiment R^1 is hydrogen.

- 20 In one embodiment R^{13} is hydrogen.

In one embodiment R^2 is $(CH_2)_mR^3$ where m is 0 or 1.

- When R^3 or R^6 are independently selected from a non-aromatic heterocyclyl group, the ring may contain 1, 2, 3, or 4 hetero atoms. In one embodiment the hetero atoms are selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Examples of 4-membered groups are 2- or 3-azetidiny, oxetanyl, thioxetanyl, thioxetanyl-s-oxide and thioxetanyl-s,s-dioxide. Examples of 5-membered heterocyclyl groups in this instance include dioxolanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl and tetrahydrothiophenyl-s,s-dioxide. An additional example is tetrahydrothiophenyl-s-oxide. Examples of 6-membered heterocyclyl groups are morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl-s,s-dioxide, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl-s,s-dioxide, tetrahydropyridinyl, dioxanyl, and tetrahydrothiopyran-1,1-dioxide. An additional example is tetrahydrothiopyran-1-oxide. Examples of a 7-membered heterocyclyl ring are azapine or oxapine. Examples of 8-membered groups are azacyclooctanyl, azaoxacyclooctanyl or azathiaacyclooctanyl, oxacyclooctanyl, or thiacyclooctanyl. Additional examples of 8-membered groups are azathiaacyclooctanyl-s-oxide, azathiaacyclooctanyl-s,s-dioxide, thiacyclooctanyl-s,s-dioxide, and thiacyclooctanyl-s-oxide.
- 25
- 30
- 35

In one embodiment R^3 is a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-10} alkyl, a C_{2-10} alkenyl, a C_{3-8} cycloalkenyl, a C_{2-10} alkynyl, or a C_{3-8} cycloalkynyl, any of which can be unsubstituted or substituted or R^3 .

5 In one embodiment R^3 is an unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, an unsubstituted or substituted C_{3-8} cycloalkyl group or an unsubstituted or substituted C_{1-8} alkyl.

In one embodiment R^3 is an unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, or an unsubstituted or substituted C_{3-8} cycloalkyl group.

10 In one embodiment when R^3 is an unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, said group is selected from tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl or morpholinyl.

In one embodiment R^3 is a selected from tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, a C_{3-8} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-6} alkyl, or phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted;

15 In one embodiment R^3 is tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, or C_{3-8} cycloalkyl for example cyclobutyl or cyclopropyl.

In one embodiment R^3 is tetrahydrofuranyl, or C_{3-8} cycloalkyl for example cyclobutyl or cyclopropyl.

In one embodiment R^4 is C_{1-6} alkyl or hydrogen, for example methyl or hydrogen.

20 In one embodiment R^4 is hydrogen.

When R^1 and R^2 taken together with the N to which they are attached form an optionally substituted non-aromatic heterocyclyl ring, or when R^4 and R^6 taken together with the N to which they are attached form an optionally substituted non-aromatic heterocyclyl ring the ring may optionally contain 1, 2, 3 or 4 further hetero atoms. The ring may be saturated or unsaturated. In one embodiment the further hetero atoms are selected from oxygen, nitrogen or sulphur. An example of a 4- membered heterocyclyl ring is azetidiny. Examples of a 5- membered heterocyclyl ring are pyrrolidinyl and pyrazolidinyl. Examples of 6-membered heterocyclyl rings are morpholinyl, piperazinyl or piperidinyl. Additional examples are tetrahydropyridinyl, thiomorpholine-s,s-dioxide Further examples are thiomorpholinyl and thiomorpholinyl-s-oxide. Examples of a 7- membered heterocyclyl ring are azapine or oxapine. Examples of 8-membered heterocyclyl rings are azacyclooctanyl, azaoxacyclooctanyl or azathiacyclooctanyl.

30 In one embodiment when R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidiny, azapine, or thiomorpholinyl-s,s-dioxide ring.

35 In one embodiment when R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidiny or azapine ring.

In one embodiment when R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl ring.

In one embodiment R^6 is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, tetrahydropyranyl, any of which can be unsubstituted or substituted.

40 In one embodiment R^6 is a substituted phenyl, cyclohexyl or tetrahydropyranyl.

In one embodiment R^6 is a substituted phenyl.

In one embodiment when R^4 and R^6 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl ring.

15

In one embodiment R^7 is OH.

In one embodiment R^{10} is hydrogen.

In one embodiment R^{11} is methyl or hydrogen.

In one embodiment R^{12} is methyl or hydrogen.

5 In one embodiment R^{13} is methyl or hydrogen.

In one embodiment X is CH_2 .

When R^6 is substituted, it may be substituted by 1, 2 or 3 substituents, the substituent or substituents may be selected from: C_{1-6} alkyl, halosubstituted C_{1-6} alkyl e.g. trifluoromethyl, C_{1-6} alkoxy, a hydroxy group, a cyano group, halo, a C_{1-6} alkyl sulfonyl group, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-COOH$,
10 halosubstituted C_{1-6} alkoxy e.g. trifluoromethoxy and $SO_2NR^aR^b$ wherein R^a and R^b are as defined above.

In one embodiment R^6 is substituted by 1 or 2 substituents.

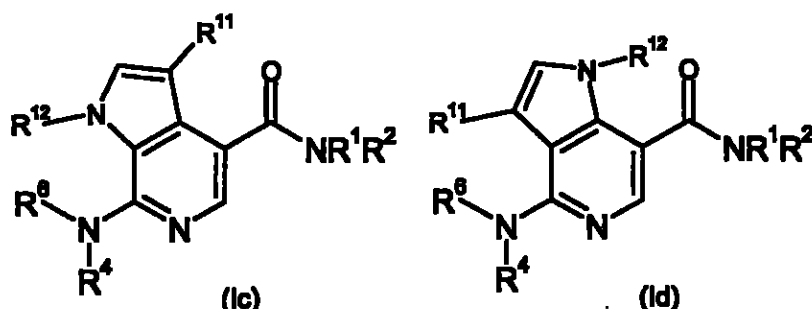
In one embodiment R^6 is substituted by halo, cyano, methyl, trifluoromethyl, methoxy or trifluoromethoxy.

15 When R^1 and R^2 or R^4 and R^6 together with N to which they are attached form a 4- to 8-membered non-aromatic heterocyclyl ring which is substituted, or when R^3 is substituted, the substituent or substituents may be selected from: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, a hydroxy group, halosubstituted C_{1-6} alkyl e.g. trifluoromethyl, halosubstituted C_{1-6} alkoxy e.g. trifluoromethoxy, a cyano group, halo or a sulfonyl group, methylsulfonyl, NR^aR^b , $CONH_2$, $NHCOCH_3$ ($=O$), $COOH$,
20 $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ and $NHSO_2CH_3$, wherein R^a and R^b are as described above.

When R^1 and R^2 or R^4 and R^6 together with N to which they are attached form a 4- to 8-membered non-aromatic heterocyclyl ring which is substituted, or when R^3 is substituted there can be 1, 2 or 3 substituents.

When R^{10} is substituted, the substituents may be selected from halogen.

25 In one embodiment the invention is compounds of formula (Ic) or (Id);



wherein

30 R^1 is hydrogen;

R^2 is $(CH_2)_mR^3$ where m is 0 or 1;

or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, thiomorpholine-s,s-dioxide, azetidiny or azapine ring any of which may be unsubstituted or substituted;

35 R^3 is selected from tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, a C_{3-6} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-6} alkyl and phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted;

R^4 is hydrogen or methyl,

R⁶ is phenyl, C₃-cycloalkyl or tetrahydropyranyl, any of which can be unsubstituted or substituted;

R¹¹ is hydrogen or methyl;

R¹² is hydrogen or methyl;

5 and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In one embodiment the compound is selected from:

1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone;

1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone;

10 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone;

1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone;

N-(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-4-amine hydrochloride;

N-(3,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

15 1-Methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-*N*-[3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

N-(3-Fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

N-(4-Bromo-3-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

20 1-Methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-*N*-[3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

N-(3-Chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine;

N-(3,5-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

25 In certain embodiments compounds of formula (I) show selectivity for CB2 over CB1.

In one embodiment compounds of formula (I) have an EC₅₀ value at the cloned human cannabinoid CB2 receptor of at least 50 times the EC₅₀ values at the cloned human cannabinoid CB1 receptor and/or have less than 10% efficacy at the CB1 receptor.

30 Compounds of formula (I) may be more potent and/or more soluble and/or more bioavailable and/or produce a more linear increase in exposure when the compounds are orally administered to a mammal than earlier published compounds which are agonists of CB2.

The invention is described using the following definitions unless otherwise indicated.

35 The term "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of such ester or solvate of the compounds of formula (I), or any other compound which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof. In one embodiment the pharmaceutically acceptable derivative is a salt or solvate of compound of formula (I).

40 It will be appreciated by those skilled in the art that compounds of formula (I) may be modified to provide pharmaceutically acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds, and that the compounds of formula (I) may be derivatised at more than one position.

It will be appreciated that, for pharmaceutical use, the salts referred to above will be physiologically acceptable salts, but other salts may find use, for example in the preparation of compounds of formula (I) and the physiological acceptable salts thereof. Pharmaceutically acceptable

17

salts include those described by Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. The term "pharmaceutically acceptable salts" includes salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyaniline resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tris(hydroxymethyl) amino methane, tripropyl amine, tromethamine, and the like. When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pantoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like.

Examples of pharmaceutically acceptable salts include the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts, and those formed from maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pantoic, succinic, hydrochloric, sulfuric, bis(methylenesalicylic), methanesulfonic, ethanedithionyl, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, cyclohexylsulfamic, phosphoric and nitric acids.

The terms 'halogen or halo' are used to represent fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term 'alkyl' as a group or part of a group means a straight or branched chain alkyl group or combinations thereof, for example a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, hexyl, 1,1-dimethylethyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl or combinations thereof.

The term 'alkoxy' as a group or as part of a group means a straight, branched or cyclic chain alkyl group having an oxygen atom attached to the chain, for example a methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy group, i-butoxy, pentoxy, hexyloxy group, cyclopentoxy or cyclohexyloxy group.

The term 'cycloalkyl' means a closed saturated ring, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, or cyclooctyl.

The term 'alkenyl' means as a group or part of a group means a straight or branched chain carbon chain or combinations thereof containing 1 or more double bonds, for example butenyl, pentenyl, hexenyl or heptenyl, or octenyl.

The term 'cycloalkenyl' means a closed non-aromatic carbon ring containing 1 or more double bonds, for example cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl, or cyclooctenyl.

The term 'alkynyl' as a group or part of a group means a straight or branched chain carbon chain or combinations containing 1 or more triple carbon bonds for example ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl or combinations thereof.

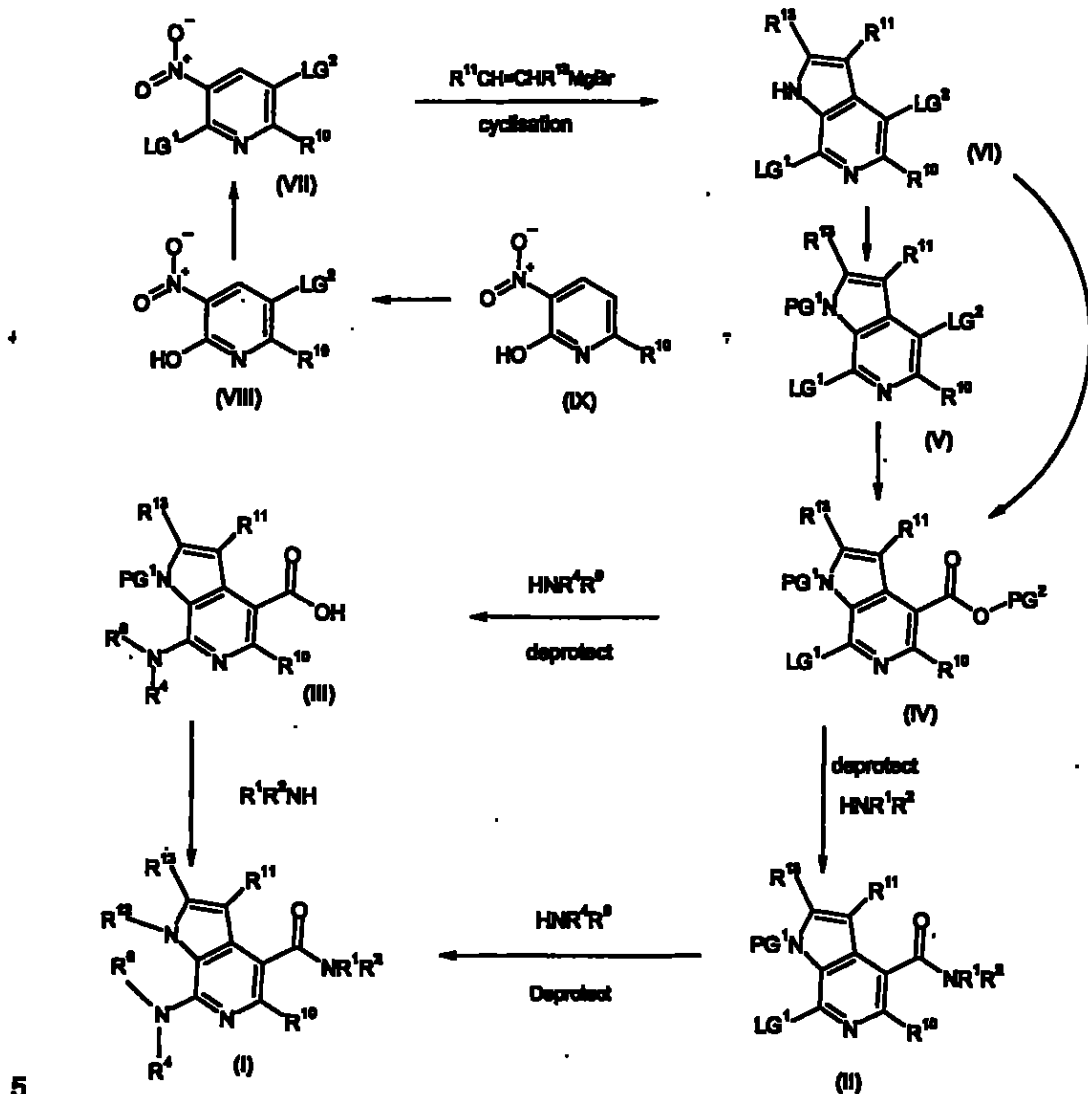
The term 'cycloalkynyl' means a closed non-aromatic carbon ring containing 1 or more triple carbon bonds for example cyclopropynyl, cyclobutynyl, cyclopentynyl, cyclohexynyl or combinations thereof.

18

The term 'aryl' means a 5- or 6- membered aromatic ring, for example phenyl, or a 7- to 12-membered bicyclic ring system where at least one of the rings is aromatic, for example naphthyl.

Compounds of formula (I) wherein X_1 is NR^{12} can be prepared as set forth in scheme 1:

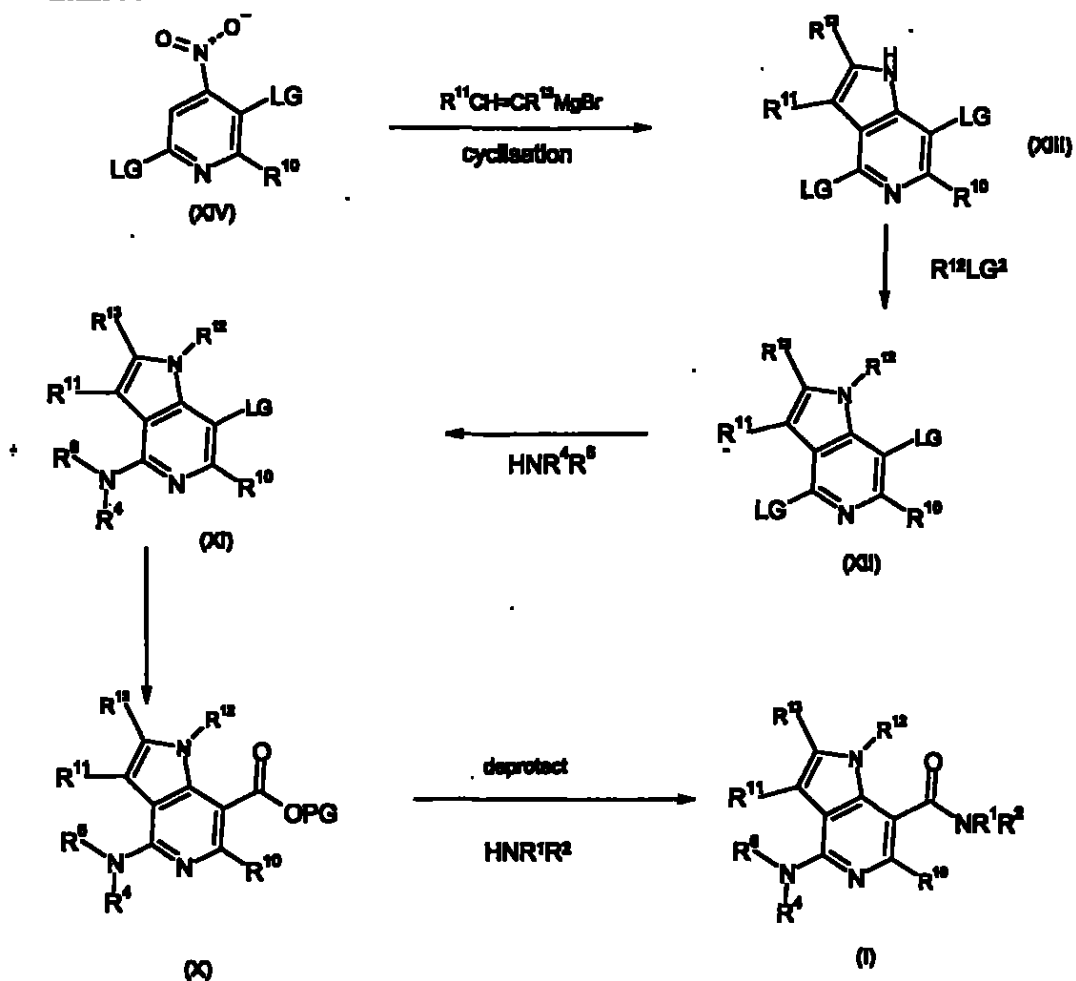
Scheme 1:



wherein LG^1 is a leaving group, for example halo e.g. chloro, LG^2 is a leaving group, for example halo, e.g. chloro, bromo or iodo PG^1 is a protecting group such as t-butyldimethylsilyl or t-butyl ester or R^{12} , PG^2 is a protecting group such as ethyl, and $R^1, R^2, R^4, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ and R^{13} are as defined for compounds of formula (I).

Compounds of formula (I) wherein X_3 is NR^{12} can be prepared as set forth in scheme 2:

Scheme 2:

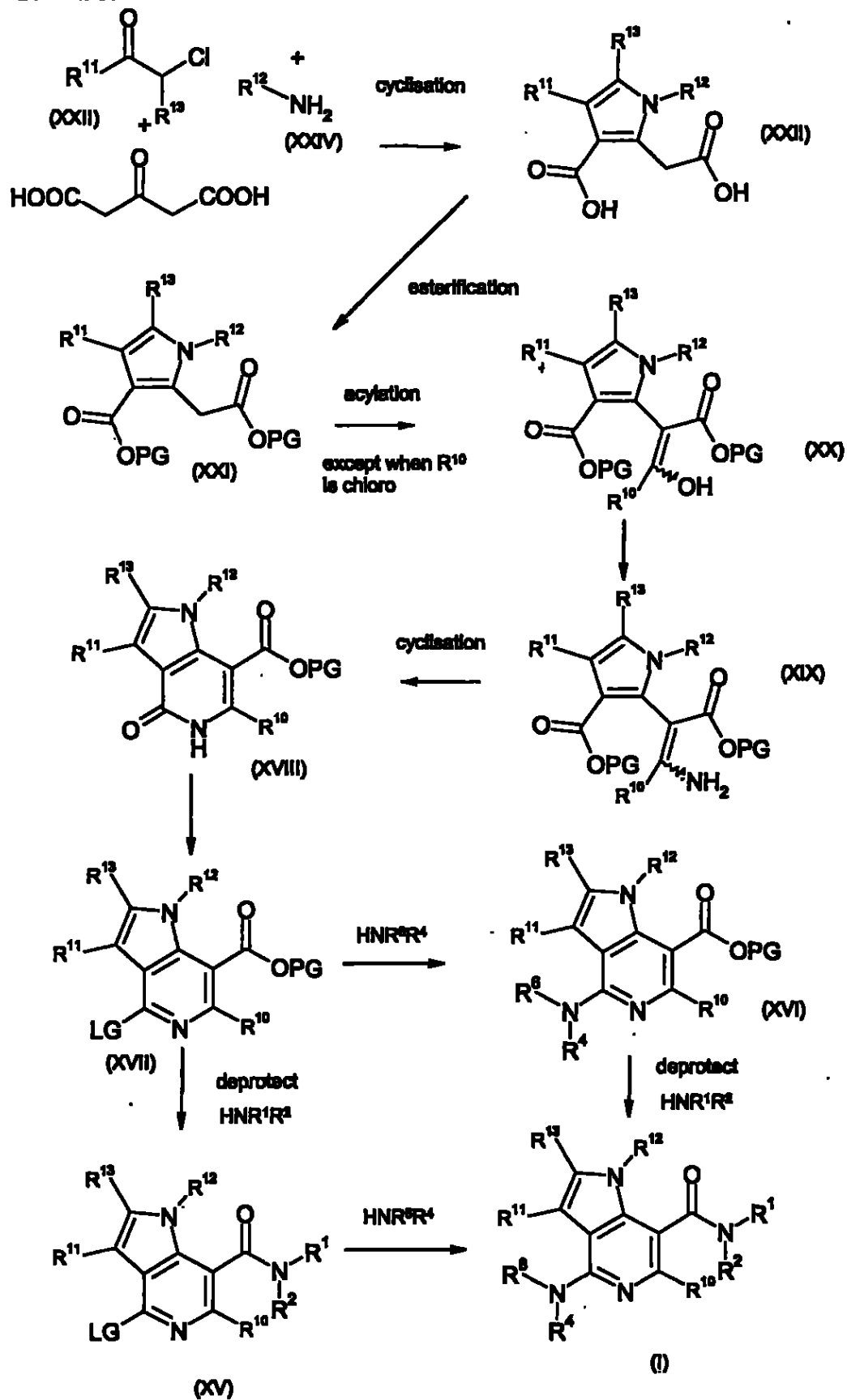


wherein LG is a leaving group, for example halo, LG² is a leaving group, for example halo or OSO₂W where W can be trifluoromethyl, methyl or phenyl, PG is a hydrogen or ethyl and R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are as defined for compounds of formula (I).

Compounds of formula (I) wherein X₃ is NR¹² can be prepared as set forth in scheme 3:

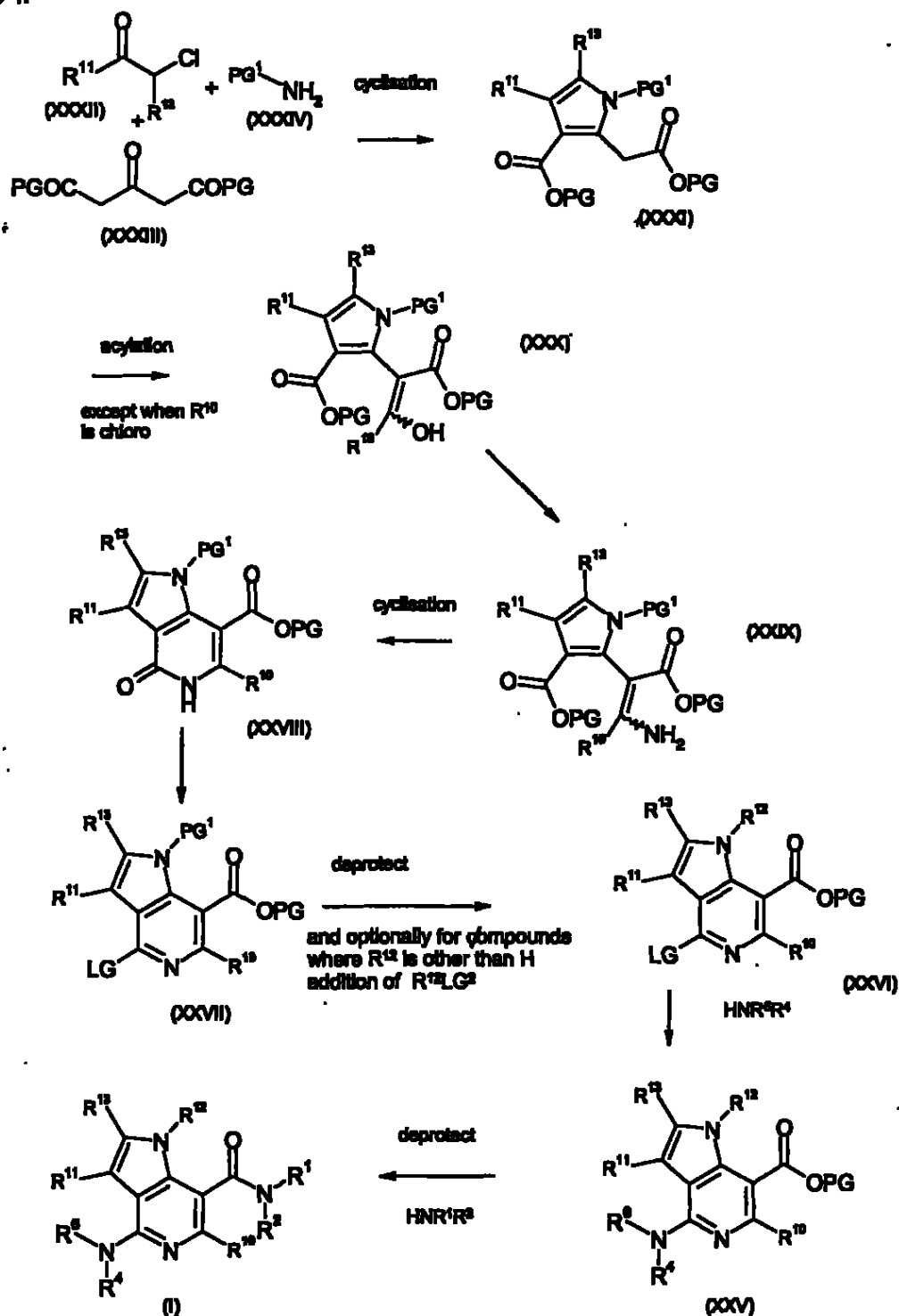
20

Scheme 3:



wherein LG is a leaving group, for example halo, PG is a hydrogen or C₁-alkyl for example methyl and R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are as defined for compounds of formula (I). In the above scheme when R¹² is methyl, methylamine and 2-chloropropionaldehyde could be used instead of R¹²-NH₂.

5 Alternatively compounds of formula (I) wherein X^3 is NR^{12} can be prepared as set forth in scheme 4:
Scheme 4.



wherein PG is C₁₋₆alkyl, for example methyl or ethyl, PG¹ is paramethoxy benzyl, and R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are as defined for compounds of formula (I). 22

It is to be understood that the present invention encompasses all isomers of compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives, including all geometric, tautomeric and optical forms, and mixtures thereof (e.g. racemic mixtures). Where additional chiral centres are present in compounds of formula (I), the present invention includes within its scope all possible diastereoisomers, including mixtures thereof. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formula (I) and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²⁵I and ¹²⁵I.

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ³H, ¹⁴C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ³H, and carbon-14, i.e., ¹⁴C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ¹¹C and ¹⁸F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ¹²⁵I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ²H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and; hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula (I) and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. This invention includes within its scope stoichiometric hydrates or solvates as well as compounds containing variable amounts of water and/or solvent.

In view of their ability to bind to the CB2 receptor, it is believed that compounds of the invention will be useful in the treatment of the disorders that follow. Thus, compounds of formula (I) may be useful as analgesics. For example they may be useful in the treatment of chronic inflammatory pain (e.g. pain associated with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and juvenile arthritis) including the property of disease modification and joint structure preservation; musculoskeletal pain; lower back and neck pain; sprains and strains; neuropathic pain; sympathetically maintained pain; myositis; pain associated with cancer and fibromyalgia; pain associated with migraine; pain associated with influenza or other viral infections, such as the common cold; rheumatic fever; pain associated with functional bowel disorders such as non-ulcer dyspepsia,

non-cardiac chest pain and irritable bowel syndrome; pain associated with myocardial ischemia; post operative pain; headache; toothache; and dysmenorrhea.

Compounds of the invention may also have disease modification or joint structure preservation properties in multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteo-arthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and juvenile arthritis.

Compounds of the invention may be particularly useful in the treatment of neuropathic pain. Neuropathic pain syndromes can develop following neuronal injury and the resulting pain may persist for months or years, even after the original injury has healed. Neuronal injury may occur in the peripheral nerves, dorsal roots, spinal cord or certain regions in the brain. Neuropathic pain syndromes are traditionally classified according to the disease or event that precipitated them. Neuropathic pain syndromes include: diabetic neuropathy; sciatica; non-specific lower back pain; multiple sclerosis pain; fibromyalgia; HIV-related neuropathy; post-herpetic neuralgia; trigeminal neuralgia; and pain resulting from physical trauma, amputation, cancer, toxins or chronic inflammatory conditions. These conditions are difficult to treat and although several drugs are known to have limited efficacy, complete pain control is rarely achieved. The symptoms of neuropathic pain are incredibly heterogeneous and are often described as spontaneous shooting and lancinating pain, or ongoing, burning pain. In addition, there is pain associated with normally non-painful sensations such as "pins and needles" (paraesthesias and dysesthesias), increased sensitivity to touch (hyperesthesia), painful sensation following innocuous stimulation (dynamic, static or thermal allodynia), increased sensitivity to noxious stimuli (thermal, cold, mechanical hyperalgesia), continuing pain sensation after removal of the stimulation (hyperpathia) or an absence of or deficit in selective sensory pathways (hypoalgesia).

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of fever.

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of inflammation, for example in the treatment of skin conditions (e.g. sunburn, burns, eczema, dermatitis, psoriasis); ophthalmic diseases such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis and of acute injury to the eye tissue (e.g. conjunctivitis); lung disorders (e.g. asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD)); gastrointestinal tract disorders (e.g. aphthous ulcer, Crohn's disease, atopic gastritis, gastritis varioliforme, ulcerative colitis, coeliac disease, regional ileitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, gastroesophageal reflux disease); organ transplantation; other conditions with an inflammatory component such as vascular disease, migraine, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anaemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, myasthenia gravis, multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Bechet's syndrome, polymyositis, gingivitis, myocardial ischemia, pyrexia, systemic lupus erythematosus, tendinitis, bursitis, and Sjogren's syndrome.

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of bladder hyperreflexia following bladder inflammation.

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of immunological diseases such as autoimmune diseases, immunological deficiency diseases or organ transplantation. The compounds of formula (I) may also be effective in increasing the latency of HIV infection.

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of diseases of abnormal platelet function (e.g. occlusive vascular diseases).

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of neuritis, heart burn, dysphagia, pelvic hypersensitivity, urinary incontinence, cystitis or pruritis.

Compounds of formula (I) may also be useful for the preparation of a drug with diuretic action.

5 Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of impotence or erectile dysfunction.

Compounds of formula (I) may also be useful for attenuating the hemodynamic side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.

10 Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of neurodegenerative diseases and neurodegeneration such as dementia, particularly degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease, motor neuron disease); vascular dementia (including multi-infarct dementia); as well as dementia associated with intracranial space occupying lesions; trauma; infections, and related conditions (including HIV infection); dementia in Parkinson's disease; metabolism; toxins; anoxia and vitamin deficiency; and mild cognitive impairment associated with ageing,
15 particularly Age Associated Memory Impairment. The compounds may also be useful for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and neuroinflammation.

Compounds of formula (I) may also be useful in neuroprotection and in the treatment of neurodegeneration following stroke, cardiac arrest, pulmonary bypass, traumatic brain injury, spinal cord injury or the like.

20 Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of tinnitus.

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of psychiatric disease for example schizophrenia, depression (which term is used herein to include bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, seasonal affective disorder,
25 dysthymic disorders with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression and social phobia, depression accompanying dementia for example of the Alzheimer's type, schizoaffective disorder or the depressed type, and depressive disorders resulting from general medical conditions including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc), anxiety disorders (including generalised anxiety disorder and social anxiety disorder), panic disorder,
30 agoraphobia, social phobia, obsessive compulsive disorder and post-traumatic stress disorder, memory disorders, including dementia, amnesic disorders and age-associated memory impairment, disorders of eating behaviours, including anorexia nervosa and bulimia nervosa, sexual dysfunction, sleep disorders (including disturbances of circadian rhythm, dyssomnia, insomnia, sleep apnea and narcolepsy), withdrawal from abuse of drugs such as of cocaine, ethanol, nicotine, benzodiazepines,
35 alcohol, caffeine, phencyclidine (phencyclidine-like compounds), opiates (e.g. cannabis, heroin, morphine), amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) or a combination thereof.

Compounds of formula (I) may also be useful in preventing or reducing dependence on, or preventing or reducing tolerance or reverse tolerance to, a dependence - inducing agent. Examples of
40 dependence inducing agents include opioids (e.g. morphine), CNS depressants (e.g. ethanol), psychostimulants (e.g. cocaine) and nicotine.

Compounds of formula (I) may also be useful in the treatment of kidney dysfunction (nephritis, particularly mesangial proliferative glomerulonephritis, nephritic syndrome), liver dysfunction (hepatitis, cirrhosis), gastrointestinal dysfunction (diarrhoea) and colon cancer.

Compounds of the invention may bind selectively to the CB2 receptor; such compounds may be particularly useful in treating CB2 receptor mediated diseases.

The term "treatment" or "treating" as used herein includes the treatment of established disorders and also includes the prophylaxis thereof. The term "prophylaxis" is used herein to mean preventing symptoms in an already afflicted subject or preventing recurrence of symptoms in an afflicted subject and is not limited to complete prevention of an affliction.

According to a further aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in human or veterinary medicine.

According to another aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors.

According to a further aspect of the invention, we provide a method of treating a mammal, for example a human suffering from a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

According to a further aspect of the invention we provide a method of treating a mammal, for example a human suffering from an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

In one embodiment the pain is selected from inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, neuropathic pain, lower back pain, muscular skeletal, post operative pain, acute pain and migraine. For example, the inflammatory pain is pain associated with rheumatoid arthritis or osteoarthritis.

According to another aspect of the invention is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment or prevention of a condition such as an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis.

In order to use a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the treatment of humans and other mammals it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition. Therefore in another aspect of the invention is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adapted for use in human or veterinary medicine.

As used herein, "modulator" means both antagonist, partial or full agonist and inverse agonist. In one embodiment the present modulators are agonists.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be administered in a standard manner for the treatment of the indicated diseases, for example orally, parenterally, sub-lingually, dermally, intranasally, transdermally, rectally, via inhalation or via buccal administration.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives which are active when given orally can be formulated as liquids, tablets, capsules and lozenges. A liquid formulation

will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, olive oil, glycerine, glucose (syrup) or water with a flavouring, suspending, or colouring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers or a semi solid e.g. mono di-glycerides of capric acid, Gelucire™ and Labrasol™, or a hard capsule shell e.g. gelatin. Where the composition is in the form of a soft shell capsule e.g. gelatin, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums or oils, and are incorporated in a soft capsule shell.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or derivative in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil.

Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

A typical suppository formulation comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof which is active when administered in this way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

In one embodiment the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

Each dosage unit for oral administration contains suitably from 0.001 mg to 500 mg, for example 0.01 mg to 500 mg such as from 0.01 mg to 100 mg, and each dosage unit for parenteral administration contains suitably from 0.001 mg to 100 mg, of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid. Each dosage unit for suppository administration contains suitably from 0.001 mg to 500 mg, for example 0.01 mg to 500 mg such as from 0.01 mg to 100 mg. Each dosage unit for intranasal administration contains suitably 1-400 mg and suitably 10 to 200 mg per person. A topical formulation contains suitably 0.01 to 5.0% of a compound of formula (I).

The daily dosage regimen for oral administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 1000 mg/Kg, of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid. The daily dosage regimen for parenteral administration is suitably about 0.001 mg/Kg to 200 mg/Kg, of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid. The daily dosage regimen for suppository administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 1000 mg/Kg, of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid. The daily dosage regimen for intranasal administration and oral inhalation is suitably about 10 to about 500 mg/person. The active ingredient may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity.

It may be advantageous to prepare the compounds of the present invention as nanoparticles. This may improve the oral bioavailability of the compounds. For the purposes of the present invention "nanoparticulate" is defined as solid particles with 50% of the particles having a particle size of less than 1µm, for example less than 0.75µm

5 The particle size of the solid particles of compound (I) may be determined by laser diffraction. A suitable machine for determining particle size by laser diffraction is a Lecotrac laser particle size analyser, using an HELOS optical bench fitted with a QUIDEL dispersion unit.

10 Numerous processes for the synthesis of solid particles in nanoparticulate form are known. Typically these processes involve a milling process, for example a wet milling process in the presence of a surface modifying agent that inhibits aggregation and/or crystal growth of the nanoparticles once created. Alternatively these processes may involve a precipitation process, for example, a process of precipitation in an aqueous medium from a solution of the drug in a non-aqueous solvent.

15 Accordingly, in a further aspect, the present invention provides a process for preparing compound (I) in nanoparticulate form as hereinbefore defined, which process comprises milling or precipitation.

Representative processes for the preparation of solid particles in nanoparticulate form are described in the patents and publications listed below.

20 U.S. Patent No. 4,826,689 to Violanto & Fischer, U. S. Patent No. 5,145,684 to Liversidge et al
U.S. Patent No. 5,298,262 to Na & Rajagopalan, U.S. Patent No. 5,302,401 Liversidge et al
U.S. Patent No. 5,336,507 to Na & Rajagopalan, U.S. Patent No. 5,340,564 to Illig & Sarpotdar
U.S. Patent No. 5,346,702 to Na Rajagopalan, U.S. Patent No. 5,352,459 to Hollister et al
U.S. Patent No. 5,354,560 to Lovrecich, U.S. Patent No. 5,384,124 to Courteille et al, U.S. Patent No.
5,429,824 to June, U.S. Patent No. 5,503,723 to Ruddy et al, U.S. Patent No. 5,510 118 to Bosch et al,
U.S. Patent No. 5,518 to Bruno et al, U.S. Patent No. 5,518,738 to Eickhoff et al, U.S. Patent No.
25 5,534,270 to De Castro, U.S. Patent No. 5,536,508 to Canal et al, U.S. Patent No. 5,552,160 to
Liversidge et al, U.S. Patent No. 5,560,931 to Eickhoff et al, U.S. Patent No. 5,560,932 to Bagchi et
al, U.S. Patent No. 5,565,188 to Wong et al, U.S. Patent No. 5,571,536 to Eickhoff et al, U.S. Patent
No. 5,573,783 to Desieno & Stetako, U.S. Patent No. 5,580,579 to Ruddy et al, U.S. Patent No
5,585,108 to Ruddy et al, U.S. Patent No. 5,587,143 to Wong, U.S. Patent No. 5,591456 to Franson et
30 al, U.S. Patent No. 5,622,938 to Wong, U.S. Patent No 5,662,883 to Bagchi et al, U.S. Patent No.
5,665,331 to Bagchi et al, U.S. Patent No. 5,718,919 to Ruddy et al, U.S. Patent No. 5,747,001 to
Wiedmann et al, WO93/25190, WO96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO
00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 and
WO 01/41760.

35 Such processes may be readily adapted for the preparation of compound (I) in nanoparticulate form. Such processes form a further aspect of the invention.

The process of the present invention may use a wet milling step carried out in a mill such as a dispersion mill in order to produce a nanoparticulate form of the compound. The present invention may be put into practice using a conventional wet milling technique, such as that described in
40 Lachman *et al.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p.45 (1986).

In a further refinement, WO02/00196 (SmithKline Beecham plc) describes a wet milling procedure using a mill in which at least some of the surfaces are made of nylon (polyamide)

comprising one or more internal lubricants, for use in the preparation of solid particles of a drug substance in nanoparticulate form.

5 In another aspect the present invention provides a process for preparing compounds of the invention in nanoparticulate form comprising wet milling a suspension of compound in a mill having at least one chamber and agitation means, said chamber(s) and/or said agitation means comprising a lubricated nylon, as described in WO02/00196.

10 The suspension of a compound of the invention for use in the wet milling is typically a liquid suspension of the coarse compound in a liquid medium. By "suspension" is meant that the compound is essentially insoluble in the liquid medium. Representative liquid media include an aqueous medium. Using the process of the present invention the average particle size of coarse compound of the invention may be up to 1mm in diameter. This advantageously avoids the need to pre-process the compound.

In a further aspect of the invention the aqueous medium to be subjected to the milling comprises compound (I) present in from about 1% to about 40% w/w, suitably from about 10% to about 30% w/w, for example about 20% w/w.

15 The aqueous medium may further comprise one or more pharmaceutically acceptable water-soluble carriers which are suitable for steric stabilisation and the subsequent processing of compound (I) after milling to a pharmaceutical composition, e.g. by spray drying. Pharmaceutically acceptable excipients most suitable for steric stabilisation and spray-drying are surfactants such as poloxamers, sodium lauryl sulphate and polysorbates etc; stabilisers such as celluloses e.g. hydroxypropylmethyl cellulose; and carriers such as carbohydrates e.g. mannitol.

20 In a further aspect of the invention the aqueous medium to be subjected to the milling may further comprise hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) present from about 0.1 to about 10% w/w.

The process of the present invention may comprise the subsequent step of drying compound of the invention to yield a powder.

25 Accordingly, in a further aspect, the present invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition contain a compound of the present invention which process comprises producing compound of formula (I) in nanoparticulate form optionally followed by drying to yield a powder.

30 A further aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in which the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is present in solid particles in nanoparticulate form, in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

35 By "drying" is meant the removal of any water or other liquid vehicle used during the process to keep compound of formula (I) in liquid suspension or solution. This drying step may be any process for drying known in the art, including freeze drying, spray granulation or spray drying. Of these methods spray drying is particularly preferred. All of these techniques are well known in the art. Spray drying/fluid bed granulation of milled compositions is carried out most suitably using a spray dryer such as a Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Denmark], or a fluid bed drier, such as those manufactured by Glatt, Germany.

40 In a further aspect the invention provides a pharmaceutical composition as hereinbefore defined, in the form of a dried powder, obtainable by wet milling solid particles of compound of formula (I) followed by spray-drying the resultant suspension.

In one embodiment, the pharmaceutical composition as hereinbefore defined, further comprises HPMC present in less than 15% w/w, for example, in the range 0.1 to 10% w/w.

The CB2 receptor compounds for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents, for example COX-2 inhibitors, such as celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib or COX-189; 5-lipoxygenase inhibitors; NSAID's, such as aspirin, diclofenac, indomethacin, nabumetone or ibuprofen; leukotriene receptor antagonists; DMARD's such as methotrexate; adenosine A1 receptor agonists; sodium channel blockers, such as lamotrigine; NMDA receptor modulators, such as glycine receptor antagonists; gabapentin and related compounds; tricyclic antidepressants such as amitriptyline; neurone stabilising antiepileptic drugs; mono-aminergic uptake inhibitors such as venlafaxine; opioid analgesics; local anaesthetics; 5HT₁ agonists, such as triptans, for example sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan or rizatriptan; EP₁ receptor ligands, EP₄ receptor ligands; EP₂ receptor ligands; EP₃ receptor ligands; EP₄ antagonists; EP₂ antagonists and EP₃ antagonists; bradykinin receptor ligands and vanilloid receptor ligand, antirheumatoid arthritis drugs, for example anti TNF drugs e.g. enbrel, remicade, anti-IL-1 drugs, DMARDS e.g. leflunomide or 5HT₆ compounds. When the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

Additional COX-2 inhibitors are disclosed in US Patent Nos. 5,474,995 US5,633,272; US5,466,823, US6,310,099 and US6,291,523; and in WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 and WO02/18374.

Suitable 5HT₆ compounds for a combination suitable for the treatment of e.g. Alzheimers disease or cognitive enhancement, may be selected from SGS518 (Saeigis), BGC20 761 (BTG disclosed in WO00/34242), WAY466 (Wyeth), PO4368554 (Hoffman le Roche), BVT5182 (Biovitron) and LY483518 (Lily), SB742457 (GSK) and/or compounds disclosed as Example 1 to 50 in WO03/080580.

The compound of the present invention may be administered in combination with other active substances such as 5HT₃ antagonists, NK-1 antagonists, serotonin agonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants and/or dopaminergic antidepressants.

Suitable 5HT₃ antagonists which may be used in combination of the compound of the inventions include for example ondansetron, granisetron, metoclopramide.

Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the compound of the invention include sumatriptan, rauwolacine, yohimbine, metoclopramide.

Suitable SSRIs which may be used in combination with the compound of the invention include fluoxetine, citalopram, femoxetine, fluvoxamine, paroxetine, indalpine, sertraline, zimeldine.

Suitable SNRIs which may be used in combination with the compound of the invention include venlafaxine and reboxetine.

Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include imipramine, amitriptyline, chlomipramine and nortriptyline.

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include bupropion and amineptine.

Compounds of the present invention may be used in combination with PDE4 inhibitors. The PDE4 inhibitor useful in this invention may be any compound that is known to inhibit the PDE4 enzyme or which is discovered to act in as PDE4 inhibitor, and which is only or essentially only a PDE4 inhibitor, not compounds which inhibit to a degree of exhibiting a therapeutic effect other members of the PDE family as well as PDE4. Generally it is preferred to use a PDE4 antagonist which has an IC_{50} ratio of about 0.1 or greater as regards the IC_{50} for the PDE4 catalytic form which binds rolipram with a high affinity divided by the IC_{50} for the form which binds rolipram with a low affinity. Compounds of the present invention or combinations with PDE4 can be used in treating inflammation and as bronchodilators.

There are at least two binding forms on human monocyte recombinant PDE 4 (hPDE 4) at which inhibitors bind. One explanation for these observations is that hPDE 4 exists in two distinct forms. One binds the likes of rolipram and denbutylline with a high affinity while the other binds these compounds with a low affinity. The preferred PDE4 inhibitors of for use in this invention will be those compounds which have a salutary therapeutic ratio, i.e., compounds which preferentially inhibit cAMP catalytic activity where the enzyme is in the form that binds rolipram with a low affinity, thereby reducing the side effects which apparently are linked to inhibiting the form which binds rolipram with a high affinity. Another way to state this is that the preferred compounds will have an IC_{50} ratio of about 0.1 or greater as regards the IC_{50} for the PDE 4 catalytic form which binds rolipram with a high affinity divided by the IC_{50} for the form which binds rolipram with a low affinity.

Reference is made to U.S. patent 5,998,428, which describes these methods in more detail. It is incorporated herein in full as though set forth herein.

Suitably the PDE4 inhibitors are those PDE4 inhibitors which have an IC_{50} ratio of greater than 0.5, and particularly those compounds having a ratio of greater than 1.0.

A further aspect of the invention is an CB2 modulator in combination with a PDE4 inhibitor and pharmaceutical compositions comprising said combination.

A further aspect of the invention is a method of treating lung disorders for example asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD) and cough or a disorder which can be treated with a broncodilator which comprises administering to a mammal including man, an effective amount of a CB modulator or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and an effective amount of a PDE4 inhibitor or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

An additional aspect of the invention is the use of an effective amount of a CB2 modulator or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and an effective amount of a PDE4 inhibitor or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament in the treatment of lung disorders for example asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD) and cough or for the manufacture of a brocodilator.

When used herein cough can have a number of forms and includes productive, non-productive, hyper-reactive, asthma and COPD associated.

A further aspect of the invention is a patient pack comprising an effective amount of a CB 2 modulator or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and an effective amount of a PDE4 inhibitor or a pharmaceutically acceptable derivative

Possible PDE4 compounds are *cis* [cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carboxylate] also known as cilomilast or Ariflo[®], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, and *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]. They can be made by the processes described in US patents 5,449,686 and 5,552,438. Other PDE4 inhibitors, specific inhibitors, which can be used in this invention are AWD-12-281 from ASTA MEDICA (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98); a 9-benzyladenine derivative nominated NCS-613 (INSERM); D-4418 from Chiroscience and Schering-Plough; a benzodiazepine PDE4 inhibitor identified as CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); a benzodioxole derivative Kyowa Hakko disclosed in WO 9916766; V-11294A from Napp (Landella, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12(Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS reference No 162401-32-3) and a phthalazinone (WO 99/47505) from Byk-Gulden (now Altana); or a compound identified as T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1): 162).

Additional PDE4 inhibitors are disclosed on pages 2 to 15 of WO01/13953. Specifically selected are arofyline, atizoram, BAY-19-8004, benafentrine, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfyline, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufylline, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafylline, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifylline, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066, SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafentrine, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 and zardaverine.

In one embodiment the PDE4 inhibitor is selected from cilomilast, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, roflumilast or T-440.

Compounds of the present invention may also be of use in treating atherosclerosis in combination with an anti-hyperlipidaemic, anti-atherosclerotic, anti-diabetic, anti-anginal, anti-hypertension agent or an agent for lowering Lp(a). Examples of the above include cholesterol synthesis inhibitors such as statins, anti-oxidants such as probucol, insulin sensitisers, calcium channel antagonists. Examples of agents for lowering Lp(a) include the aminophosphonates described in WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 and WO 98/28312 (Symphar SA and SmithKline Beecham). Examples of antihypertension agents are angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, ACE / NEP inhibitors, -blockers, calcium channel blockers, PDE inhibitors, aldosterone blockers

A preferred combination therapy will be the use of a compound of the present invention and a statin. The statins are a well known class of cholesterol lowering agents and include atorvastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin and ZD 4522 (also referred to as S-4522, Astra Zeneca). The two agents may be administered at substantially the same time or at different times, according to the discretion of the physician.

A further preferred combination therapy will be the use of a compound of the present invention and an anti-diabetic agent or an insulin sensitiser. Within this class, preferred compounds for use with a compound of the present invention include the PPARgamma activators, for instance G1262570 (Glaxo Wellcome) and also the glitazone class of compounds such as rosiglitazone (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazone and pioglitazone.

It will be appreciated that the compounds of any of the above combinations or compositions may be administered simultaneously (either in the same or different pharmaceutical formulations), separately or sequentially.

5 The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent or agents.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

10 When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

15 Determination of cannabinoid CB1 Receptor Agonist Activity

The cannabinoid CB1 receptor agonist activity of compounds of formula (I) was determined in accordance with the following experimental method.

20 Experimental Method

Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) cells expressing the human cannabinoid CB1 receptor were generated by integration of an expression cassette into the *ura3* chromosomal locus of yeast strain MMY23. This cassette consisted of DNA sequence encoding the human CB1 receptor flanked by the yeast GPD promoter to the 5' end of CB1 and a yeast transcriptional terminator sequence to the 3' end of CB1. MMY23 expresses a yeast/mammalian chimeric G-protein alpha subunit in which the C-terminal 5 amino acids of Gpa1 are replaced with the C-terminal 5 amino acids of human G α i3 (as described in Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Cells were grown at 30°C in liquid Synthetic Complete (SC) yeast media (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) lacking uracil, tryptophan, adenine and leucine to late logarithmic phase (approximately 6 OD₆₀₀/ml).

30 Agonists were prepared as 10 mM stocks in DMSO. EC₅₀ values (the concentration required to produce 50% maximal response) were estimated using dilutions of between 3- and 5-fold (BiotekFX, Beckman) into DMSO. Agonist solutions in DMSO (1% final assay volume) were transferred into black, clear bottom, microtitre plates from NUNC (96- or 384-well). Cells were suspended at a density of 0.2 OD₆₀₀/ml in SC media lacking histidine, uracil, tryptophan, adenine and leucine and supplemented with 10mM 3-aminotriazole, 0.1M sodium phosphate pH 7.0, and 20μM fluorescein di-β-D-glucopyranoside (FDGlu). This mixture (50ul per well for 384-well plates, 200ul per well for 96-well plates) was added to agonist in the assay plates (Multidrop 384, Labsystems). After incubation at 30°C for 24 hours, fluorescence resulting from degradation of FDGlu to fluorescein due to exoglucanase, an endogenous yeast enzyme produced during agonist-stimulated cell growth, was determined using a Spectrofluor microtitre plate reader (Tecan; excitation wavelength: 485nm; emission wavelength: 535nm). Fluorescence was plotted against compound concentration and iteratively curve fitted using a four parameter fit to generate a concentration effect value. Efficacy (E_{max}) was calculated from the equation

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

where $\text{Max}_{[\text{compound X}]}$ and $\text{Min}_{[\text{compound X}]}$ are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for compound X, and $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ and $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; available from Tocris). Equieffective molar ratio (EMR) values were calculated from the equation

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50} [\text{compound X}] / \text{EC}_{50} [\text{HU210}]$$

Where $\text{EC}_{50} [\text{compound X}]$ is the EC_{50} of compound X and $\text{EC}_{50} [\text{HU210}]$ is the EC_{50} of HU210.

Compounds of the Examples tested according to this method had EC_{50} values $>1,000\text{nM}$ and/or an efficacy of $<30\%$ at the cloned human cannabinoid CB1 receptor, except for Example 124 (508nM, 75%), Example 130 (897nM, 30%), Example 237 (738nM, 92%) and Example 162 (801nM, 33%)

Determination of cannabinoid CB2 Receptor Agonist Activity

The cannabinoid CB2 receptor agonist activity of compounds of formula (I) was determined in accordance with the following experimental method.

Experimental Method

Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) cells expressing the human cannabinoid CB2 receptor were generated by integration of an expression cassette into the *ura3* chromosomal locus of yeast strain MMY23. This cassette consisted of DNA sequence encoding the human CB2 receptor flanked by the yeast GPD promoter to the 5' end of CB2 and a yeast transcriptional terminator sequence to the 3' end of CB2. MMY23 expresses a yeast/mammalian chimeric G-protein alpha subunit in which the C-terminal 5 amino acids of Gpa1 are replaced with the C-terminal 5 amino acids of human G α i3 (as described in Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Cells were grown at 30°C in liquid Synthetic Complete (SC) yeast media (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) lacking uracil, tryptophan, adenine and leucine to late logarithmic phase (approximately 6 OD₆₀₀/ml).

Agonists were prepared as 10 mM solutions in DMSO. EC_{50} values (the concentration required to produce 50% maximal response) were estimated using dilutions of between 3- and 5-fold (BiomekFX, Beckman) into DMSO. Agonist solutions in DMSO (1% final assay volume) were transferred into black microtitre plates from NUNC (384-well). Cells were suspended at a density of 0.2 OD₆₀₀/ml in SC media lacking histidine, uracil, tryptophan, adenine and leucine and supplemented with 10mM 3-aminotriazole, 0.1M sodium phosphate pH 7.0, and 20M fluorescein di-β-D-glucopyranoside (FDGlu). This mixture (50ul per well) was added to agonist in the assay plates (Multidrop 384, Labsystems). After incubation at 30°C for 24 hours, fluorescence resulting from degradation of FDGlu to fluorescein due to exoglucanase, an endogenous yeast enzyme produced during agonist-stimulated cell growth, was determined using a fluorescence microtitre plate reader (Tecan Spectrofluor or LJI Analyst excitation wavelength: 485nm; emission wavelength: 535nm). Fluorescence was plotted against compound concentration and iteratively curve fitted using a four parameter fit to generate a concentration effect value. Efficacy ($E_{\max}$) was calculated from the equation

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

where $\text{Max}_{[\text{compound X}]}$ and $\text{Min}_{[\text{compound X}]}$ are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for compound X, and $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ and $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; available from Tocris). Equieffective molar ratio (EMR) values were calculated from the equation

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50} [\text{compound X}] / \text{EC}_{50} [\text{HU210}]$$

Where $\text{EC}_{50} [\text{compound X}]$ is the EC_{50} of compound X and $\text{EC}_{50} [\text{HU210}]$ is the EC_{50} of HU210.

The compounds of Examples 1 to 6, 24 to 36, and 51 to 62, 64 to 66, 73 to 87, 101 to 182, 188 to 205 and 222 to 246 tested according to this method had an EC_{50} values of <300nM and efficacy value of >50% at the cloned human cannabinoid CB2 receptor.

The compounds of Example 7 to 9, 37 to 40, 67 and 72, 88 to 92, 183, 184, 206 to 214 tested according to this method had an EC_{50} values between 300nM and 1000nM and efficacy value of >50% at the cloned human cannabinoid CB2 receptor.

The compounds of Examples 10 to 21, 41 to 50, 63, 68 to 71, 93 to 100, 185 to 187, 215 to 221 tested according to this method had an EC_{50} values >1000nM and/or efficacy value <50% at the cloned human cannabinoid CB2 receptor.

The compounds of Examples 22 and 23 were inactive at the cloned human cannabinoid CB2 receptor.

Experimental Method

Measurement of CB2 agonist effects in a reporter gene assay

CB2 agonist effects were determined using a reporter gene assay. These studies were performed using a CHO-K1 cell line expressing human recombinant CB2 receptors (CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells). These cells additionally express a "CRE-LUC" reporter gene construct comprising the gene for luciferase under the control of multiple cAMP response element binding protein promoters. In these cells, increases in intracellular cAMP levels leads to transcription of the luciferase gene and the subsequent production of luciferase. The expression of luciferase is measured by addition to the cells of a proprietary mixture containing luciferin, the substrate for luciferase (Lucite, Perkin Elmer, Cat No 6016919). The resultant reaction leads to the generation of light which is measured in a TopCount scintillation counter. In the CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells, forskolin produces a marked increase in luciferase expression and CB2 agonists inhibit this response. The CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells routinely express a high level of constitutive CB2 receptor activity. This was overcome in these experiments by pre-treating the cells with the inverse agonist, SR144528, for 30-60mins before use. This treatment has been shown to eliminate constitutive CB2 receptor activity (Bouaboula et al., 1999).

Methods

CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells were grown in DMEM/F12 plus glutamax I medium (Gibco Cat. No. 31331-028), supplemented with 9% FBS (Gibco, Cat. No. 16000-040) and 0.5mg.ml⁻¹ G418 (Gibco, Cat. No. 10131-027) and 0.5mg.ml⁻¹ Hygromycin (Invitrogen, Cat. No. 10687-010). Cells were grown as a monolayer culture in 162cm² vented Nunclon flasks (NUNC, Cat. No. 178883) in 27.5ml of

media in a humidified 95% air and 5% CO₂ atmosphere at 37°C. When confluent, the growth media was replaced with DMEM/F12 medium (Gibco, Cat. No. 31331-028) containing 100nM of the CB2 inverse agonist, SR144528, and the cells were incubated at 37°C for 30-60mins. Flasks were rinsed twice with 25ml Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS, Gibco Cat. No. 14190-094) and then harvested by incubation for 10mins in 10ml of Versene (Gibco, Cat. No. 15040-033). Cells were detached by a sharp blow to the flask and the cell suspension made up to 50ml with PBS and centrifuged at 250xg for 5mins. The cell pellet was re-suspended in 24mls of phenol-red free DMEM/F12 assay buffer (Gibco, Cat. No. 11039-021) and 50µl of cell suspension (approximately 50,000 cells) added to 96 well plates (Costar, Cat. No. 3904 - clear bottomed black well plates) containing 50µl of test agonist in 2µM forskolin (final assay concentration of 1µM FSK). Test agonists were prepared as 10mM solutions in DMSO and diluted into phenol-red free DMEM/F12 assay buffer containing 2µM forskolin to produce a 20µM solution of test agonist. Subsequent serial dilutions of test agonist were prepared in the assay buffer containing forskolin and each test agonist was routinely examined over a final assay concentration range of 10µM to 10nM (or lower if required). The plates were mixed on a plate shaker for 5mins (800-1000 rpm) and then centrifuged briefly (5-10s) at 250xg, placed in a Bioplate without their lids, and incubated for 4-5hr in a humidified 95% air and 5% CO₂ atmosphere at 37°C. The 96 well plates were removed from the incubator and placed at RT for 10-15mins before addition of 25µl of Lucite solution, prepared according to the manufacturer's instructions. The plates were sealed with Topseal A (Perkin Elmer, Cat. No. 6005185), mixed on a plate shaker for 5mins (800-1000 rpm) and then centrifuged briefly (5-10s) at 250xg. Finally, luminescence was measured using a Packard TopCount scintillation counter.

Data Analysis

For each compound maximal inhibition of the forskolin response and the EC₅₀ for this effect was determined. In each experiment the reference agonist HU210 was included and the maximal effect of each test agonist was expressed relative to the maximal effect produced by HU210 to provide an estimate of intrinsic activity. In addition the EC₅₀ of each compound was divided by the EC₅₀ for HU210 to calculate the equipotent molar ratio (EMR) for the test compound.

The compounds of Examples 1 and 24 tested according to this method had mean pEC₅₀ values of >7.4. Other compounds of the Examples which were tested were found to be active except compounds of Examples 22 and 23.

Reference

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

The following examples are illustrative, but not limiting of the embodiments of the present invention.

Abbreviations:
AcOH (acetic acid), Bn (benzyl), Bu, Pr, Me, Et (butyl, propyl, methyl ethyl), DMSO (dimethyl sulfoxide), DCM (dichloromethane), DME (1,2-dimethoxyethane), DMF (N,N-dimethylformamide), EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), EtOAc (ethyl acetate), EtOH (ethanol),

- 5 HPLC (High pressure liquid chromatography), LC/MS (Liquid chromatography/Mass spectroscopy), MDAP (Mass Directed AutoPurification), MeCN (acetonitrile), MeOH (methanol), NMR (Nuclear Magnetic Resonance (spectrum)), NMP (N-methyl pyrrolidone), SPE (Solid Phase Extraction), TFA (Trifluoroacetic acid), THF (tetrahydrofuran), s, d, t, q, m, br (singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet, broad.)

Conditions, Hardware, and Software used for Mass-directed Autopurification used for Examples 1 to 24 Route 1

10 **Hardware**

Waters 600 gradient pump, Waters 2700 sample manager, Waters Reagent Manager, Micromass ZMD mass spectrometer, Gilson 202 - fraction collector, Gilson Aspec - waste collector.

Software

Micromass Masslynx version 3.5

15 **Column**

The column used is typically a Supelco ABZ+ column whose dimensions are 10mm internal diameter by 100mm in length. The stationary phase particle size is 5µm.

Solvents

A. Aqueous solvent = Water + 0.1% Formic Acid

- 20 B. Organic solvent = MeCN: Water 95:5 +0.05% Formic Acid

Make up solvent = MeOH: Water 80:20 +50mMol Ammonium Acetate

Needle rinse solvent = MeOH: Water: DMSO 80:10:10

Methods

Five methods are used depending on the analytical retention time of the compound of interest.

- 25 They all have a flow rate of 20ml/min and a 15-minute runtime, which comprises of a 10-minute gradient followed by a 5-minute column flush and re-equilibration step.

Method 1 MDP 1.5-2.2 = 0-30%B

Method 2 MDP 2.0-2.8 = 5-30% B

Method 3 MDP 2.5-3.0 = 15-55%B

- 30 Method 4 MDP 2.8-4.0 = 30-80% B

Method 5 MDP 3.8-5.5 = 50-90% B

Conditions used for Analytical LCMS Systems

Hardware

- 35 Agilent 1100 gradient pump

Agilent 1100 Autosampler

Agilent 1100 PDA Dectector

Agilent 1100 Degasser

Micromass ZQ mass spectrometer

- 40 PL-ELS 1000

Software

Micromass Masslynx versions 3.5/4.0

Column

The column used is a Supelcosil ABZ+PLUS, the dimensions of which are 4.6mm x 33mm. The stationary phase particle size is 3mm.

Solvents

A : Aqueous solvent = 10mMol Ammonium Acetate + 0.1% Formic Acid

5. B : Organic solvent = 95 %Acetonitrile + 0.05% Formic Acid

Method

The generic method used has 5.5 minute runtime, which comprises of a 4.7-minute gradient (0-100% B) followed by a 0.6 minute column flush and 0.2 minute re-equilibration step.

Flow rate

- 10 The above method has a flow rate of 3ml/min

Conditions used for NMR

Hardware

Bruker 400MHz Ultrashield

- 15 Bruker B-ACS60 Autosampler

Bruker Advance 400 Console

Software

User interface – NMR Kiosk

Controlling software – XWin NMR version 3.0

- 20 Conditions used for the Biotage Horizon.

Column: Biotage C18HS 25+S

Fraction volume: 9ml UV Threshold : 0.03AU

Solvent A= Water , B= Acetonitrile

Gradient :

25	Volume(ml)	A	B
	0	70%	30%
	240	0%	100%

Conditions used for the Microwave

- 30 Hardware

Personal Chemistry Creator or Personal Chemistry Optimiser instruments were used.

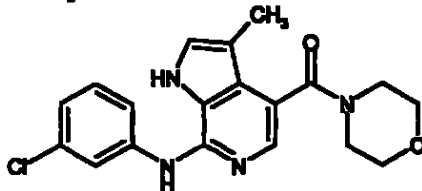
Specifications

Heating temperature up to 250°C

Microwave radiation 50-300W at 2.45GHz

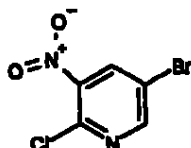
- 35

Example 1 and 1a: 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone and its hydrochloride salt



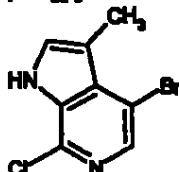
- 40 Method 1.

(a) 5-Bromo-2-chloro-3-nitro-pyridine



- 5 A suspension of 5-bromo-2-hydroxy-3-nitro-pyridine (10g; ex. Maybridge) in phosphorus oxychloride (10ml) was heated at 130°C to give a red solution. The solution was heated at 130°C for 2.5. The reaction mixture was poured onto iced water and then neutralised by the portionwise addition of solid sodium bicarbonate. The aqueous was extracted twice with ethyl acetate and the combined organics were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give the title compound as a yellow solid (10.28g). NMR (d⁶-DMSO) δ 8.93 (2H, s).
- 10 LC/MS t = 2.6min, [MH⁺] + acetonitrile 279 consistent with molecular formula C₅H₃⁸¹Br³⁵ClN₂O₂

(b) 4-Bromo-7-chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine



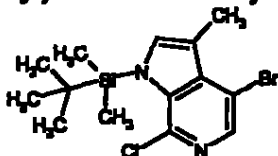
- 15 To a solution of 5-bromo-2-chloro-3-nitro-pyridine, (10.28g) in dry tetrahydrofuran (450ml) at -78 °C under an atmosphere of nitrogen was added dropwise, a solution of 1-propenylmagnesium bromide (0.5M in tetrahydrofuran; 305ml), keeping the internal temperature below -70 °C. The solution was allowed to warm to -40 °C over 1h then quenched with saturated ammonium chloride (350ml). The aqueous was extracted twice with ethyl acetate (2 x 200ml) and the combined organics were dried
- 20 (MgSO₄), filtered and evaporated to give a brown oil. The mixture was dissolved in ether, a solid filtered off then evaporated. The residue was dissolved in ether, loaded onto four Biotage silica samplets and purified by Biotage chromatography over silica gel (4 x 100g), eluting with 10% ethyl acetate/isohexane (1L) followed by 15% ethyl acetate/isohexane (1L). The fractions containing product from the four columns were combined and evaporated to afford an orange solid. The orange
- 25 solid was triturated with isohexane, filtered and washed with isohexane and dried to give the title compound as an off white solid. (1.07g).

NMR (d⁶-DMSO) δ 2.45 (3H, s), 7.58 (1H, d), 7.97 (1H, s), 12.10 (1H, s).

LC/MS t = 3.1min, [MH⁺] 247 consistent with molecular formula C₈H₆⁸¹Br³⁵ClN₂

30

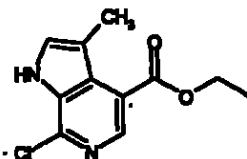
(c) 4-Bromo-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-7-chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine



To a solution of 4-bromo-7-chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (1.07g) in dry tetrahydrofuran (50ml) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added portionwise sodium hydride (60%

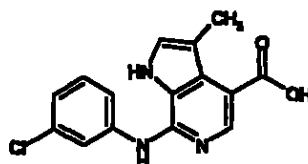
dispersed in mineral oil, 384mg). After addition, the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was then recooled to 0 °C and a solution of tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulphonate (2ml) in dry tetrahydrofuran (10ml) was added dropwise. The solution was stored at 5 °C overnight. The solution was partitioned between ethyl acetate and water and washed with water twice. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to give a brown oil (2g). The residue was used in the next step (d) without further purification.

(d) 7-Chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid ethyl ester



Carbon monoxide gas was bubbled through a mixture of crude 4-bromo-1-(tert-butyl-dimethyl-silyl)-7-chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (2g) and dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium (II) (155mg) in ethanol (20ml) and triethylamine (7.5ml) for 15 minutes. A reflux condenser fitted with a balloon of carbon monoxide gas was attached and the mixture stirred at 80 °C overnight. A further 160mg of catalyst was added and resaturated in carbon monoxide gas and stirred at 80 °C overnight. The mixture was evaporated to dryness and then redissolved in ethyl acetate and the solution absorbed onto silica gel. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (100g), eluting with 10% ethyl acetate/isohexane (2L) followed by 15% ethyl acetate/isohexane. Pure fractions were evaporated and dried to give the title compound as a pale yellow solid. (185mg). NMR (d⁶-DMSO) δ 1.35 (3H, t) 2.35 (3H, s), 4.38 (2H, q), 7.65 (1H, d), 8.32 (1H, s), 12.10 (1H, s). LC/MS t = 2.7 min, [MH⁺] 239 consistent with molecular formula C₁₁H₁₁³⁵ClN₂O₂

(e) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid



A mixture of 7-chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid ethyl ester (180mg), 3-chloroaniline (160μl), and methanesulfonic acid (98μl) in 1,4-dioxane (5ml) was heated under microwave conditions at 180 °C for 30 minutes. The solid mass obtained was suspended in ethanol (6ml) and treated with a solution of potassium hydroxide (170mg) in ethanol (2ml) and then refluxed overnight. The ethanol was evaporated and replaced with methanol (8ml) and potassium hydroxide (56mg) added and then the mixture was refluxed overnight. The mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in water which was washed twice with diethyl ether. The aqueous was then acidified with concentrated hydrochloric acid to afford a precipitate. The precipitate was filtered off and washed with water. The solid was then sucked dry and dried to afford the title compound (178mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.40 (3H, s), 7.32 (1H, d), 7.50-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.00 (1H, s), 11.00 (1H, s), 12.55 (1H, s).

LC/MS $t = 2.6$ min, $[MH^+]$ 302 consistent with molecular formula $C_{15}H_{12}^{35}ClN_3O_2$

- 5 (f) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone

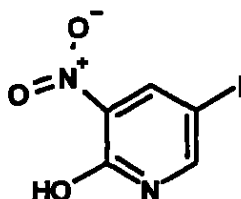
- 10 To a solution of 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (34mg) in dimethylformamide (2ml) was added 4-ethylmorpholine (57 μ l), morpholine (19 μ l), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (24mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (26mg) and the solution stirred at room temperature overnight. The dimethylformamide was evaporated and the residue triturated with 5% sodium bicarbonate to give an off white solid. The solid was filtered, washed thoroughly with water, and dried over sodium hydroxide at 50°C to afford 1-[7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (22mg).

15 NMR (d^6 -DMSO) δ 2.14 (3H, s), 3.25-3.67 (8H, brm), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.39 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 8.23 (1H, t), 8.99 (1H, s), 11.15 (1H, s).

LC/MS $t = 2.3$ min, $[MH^+]$ 371 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$

- 20 Method 2: 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

- (a) 5-Iodo-3-nitro-pyridin-2-ol



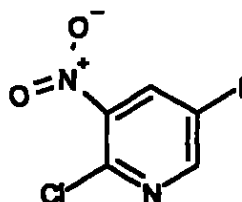
- 25 A suspension of 2-hydroxy-3-nitro pyridine (can be purchased from Aldrich) (51.4g) in acetic acid (230ml), water (50ml), concentrated sulfuric acid (7ml) and periodic acid (17.6g) was stirred at 90 °C for 15 minutes whereby a solution was obtained. Iodine crystals (38.25g) were added portionwise and after 20 minutes a dense yellow precipitate had formed. The mixture was cooled and saturated sodium thiosulphate (250ml) added. The solid was filtered and washed with saturated sodium thiosulphate (250ml) followed by water. The solid was sucked dry then dried over sodium hydroxide at 50°C under vacuum to afford the title compound (91.4g).

30 NMR (d^6 -DMSO) δ 8.14 (1H, d), 8.53 (1H, d), 13.10 (1H, s).

LC/MS $t = 1.6$ min, $[MH^+]$ 267 consistent with molecular formula $C_5H_3^{127}IN_2O_3$

- 35 (b) 2-Chloro-5-iodo-3-nitro-pyridine

41

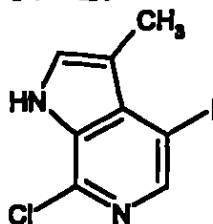


A suspension of 5-iodo-3-nitro-pyridin-2-ol (20g) in phenyl dichlorophosphate (60ml) was heated at 180 °C for 30 minutes whereby a brown solution was obtained. The solution was allowed to cool then poured onto ice/water, neutralised by a portionwise addition of solid sodium hydrogen carbonate and extracted with ethyl acetate (300ml) which was then washed twice with 5% sodium hydrogen carbonate solution (250ml). The organic layer was dried (MgSO₄), and evaporated to give a pale brown solid. The solid was stirred in isohexane for 2h, filtered off, washed with isohexane and dried to afford the title compound (18.4g).

NMR (CDCl₃) δ 8.49 (1H, d), 8.81 (1H, d).

LC/MS t = 2.8min, [M-I⁻] 158 consistent with molecular formula C₅H₃³⁵Cl¹²⁷IN₂O₂

(c) 7-Chloro-4-iodo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine

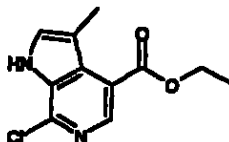


To a solution of 1-propenylmagnesium bromide (0.5M solution in tetrahydrofuran, 264ml) at 0°C under nitrogen was added a solution of 2-chloro-5-iodo-3-nitro-pyridine (11g) in dry tetrahydrofuran (225ml), dropwise over 45 minutes. After 10 minutes at 0°C the reaction was quenched with saturated ammonium chloride (300ml). The mixture was then extracted with ethyl acetate (300ml) which was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a red oily solid. The residue was triturated with diethyl ether and refrigerated over night. The solid was then filtered onto a sinter, sucked dry then dried at 60°C under vacuum to afford the title compound (3.27g). The filtrate was evaporated, dissolved in the minimum of diethyl ether and seeded with the above, refrigerated overnight, filtered and dried under vacuum at 60°C to afford a further crop (345mg).

NMR (d⁶-DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.58 (1H, d), 8.12 (1H, s), 12.00 (1H, s).

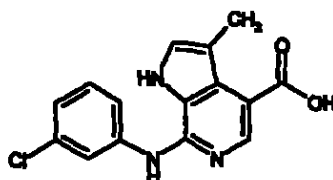
LC/MS t = 3.4min, [MH⁺] 293 consistent with molecular formula C₉H₆³³ClIN₂

(d) 7-Chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid ethyl ester



Carbon monoxide gas was bubbled through a mixture of 7-chloro-4-iodo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (1g) and dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium (II) (250mg) in ethanol (40ml) and triethylamine (15ml) for 20 minutes. A reflux condenser fitted with a balloon of carbon monoxide gas was attached and the mixture stirred at 80 °C overnight. The mixture was evaporated to dryness and then redissolved in ethyl acetate and the solution absorbed onto silica gel. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (100g), eluting with 10% ethyl acetate / isohexane (2L) followed by 15% ethyl acetate / isohexane to give the title compound as a off white solid. (158mg). NMR (d^6 -DMSO) δ 1.35 (3H, t), 2.35 (3H, s), 4.38 (2H, q), 7.65 (1H, d), 8.32 (1H, s), 12.10 (1H, s). LC/MS $t = 2.9$ min, $[MH^+]$ 239 consistent with molecular formula $C_{11}H_{11}^{35}ClN_2O_2$

(e) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid



A mixture of 7-chloro-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid ethyl ester (150mg), 3-chloroaniline (133 μ l), and methanesulfonic acid (81 μ l) in 1,4-dioxane was heated under microwave conditions at 180°C for 30 minutes. The solid mass obtained was dissolved in methanol (6ml) and treated with a solution of potassium hydroxide (212mg) in methanol (2ml) and then refluxed overnight. A solution of potassium hydroxide (106mg) in methanol (1ml) was added. A further solution of potassium hydroxide (212mg) in methanol (2ml) was added and then refluxed overnight. The mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in water which was washed twice with diethyl ether. The aqueous was then acidified to pH1 with concentrated hydrochloric acid to afford a precipitate. The precipitate was filtered and washed with water. The solid was then sucked dry and dried over sodium hydroxide at 50 °C to afford the title compound (154mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.40 (3H, s), 7.32 (1H, d), 7.50-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.00 (1H, s), 11.00 (1H, s), 12.55 (1H, s).

LC/MS $t = 2.6$ min, $[MH^+]$ 302 consistent with molecular formula $C_{15}H_{12}^{35}ClN_3O_2$

(f) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

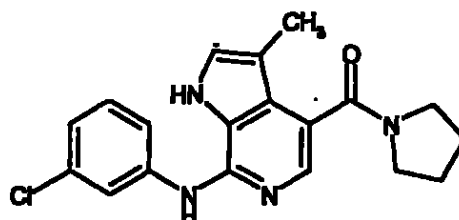
To a solution of 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (150mg) in dimethylformamide (4ml) was added 4-ethylmorpholine (253 μ l), morpholine (88 μ l), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (105mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (115mg) and the solution stirred at room temperature overnight. The dimethylformamide was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (40ml). The organic layer was then washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (25ml) and twice with water (2x25ml). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give an orange oil. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (50g), eluting with 2% methanol / dichloromethane and then triturated with diethyl ether to give a white solid which was then filtered off, sucked dry then

dried to afford the free base (107mg). A sample of the free base (50mg) was dissolved in warm ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10) drops. The resultant solid precipitate was then filtered onto a sinter, sucked dry then dried to afford the title compound (42mg).

- 5 NMR (d^6 -DMSO) δ 2.16 (3H, s), 3.30 (4H, brs), 3.69 (4H, brs), 7.34 (1H, d), 7.49 (3H, m), 7.74 (2H, s), 11.00 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

LC/MS $t = 2.8$ min, $[MH^+]$ 371 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$

- 10 **Example 2: 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone**



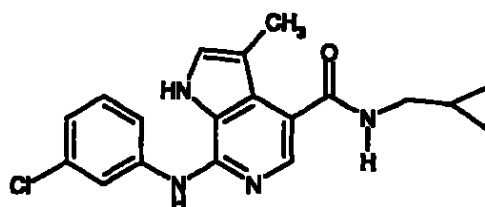
- 15 Prepared in a similar manner to Example 1 Method 1(f) using pyrrolidine (18 μ l) instead of morpholine. The title compound was further purified using the Biotage Horizon to afford an off white solid (20mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.79 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.12 (2H, t), 3.50 (2H, t), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.66 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.96 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS $t = 2.5$ min, $[MH^+]$ 355 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

20

Example 3a and 3b: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylmethylamide and the hydrochloride salt



25

a) Prepared in a similar manner to Example 1 Method 1(f) using cyclopropylmethylamine (19 μ l) instead of morpholine. The title compound was further purified using the Biotage Horizon to afford an off white solid

- 30 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.33 (2H, t), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.24 (1H, t), 8.34 (1H, t), 8.99 (1H, s), 11.10 (1H, s).

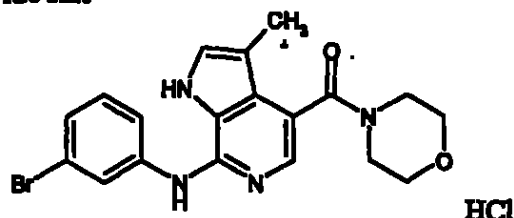
LC/MS $t = 2.7$ min, $[MH^+]$ 355 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

44

b) Furthermore a hydrochloride salt of Example 3a was prepared by treating a solution of the compound of Example 3a (12mg) in ethanol (2ml) with two drops of concentrated hydrochloric acid giving a white precipitate. The solution was evaporated to dryness to afford 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylmethylamide hydrochloride salt. (12mg).

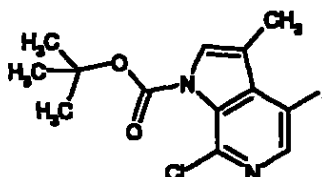
NMR (d^6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.16 (2H, t), 7.34 (1H, brs), 7.50 (3H, m), 7.73 (2H, brs), 8.64 (1H, s), 11.10 (1H, s), 12.40 (1H, s).
LC/MS $t = 2.9$ min, $[MH^+]$ 355 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

10 **Example 4: 1-[7-(3-Bromo-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**



(a) 7-Chloro-4-iodo-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

15

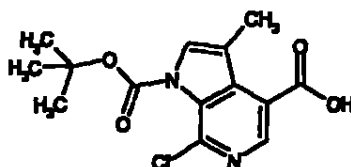


To a solution of 7-chloro-4-iodo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (2g) in dry tetrahydrofuran (100ml) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added portionwise sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 600mg). After addition, the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was then recooled to 0 °C and a solution of di-tert-butyl dicarbonate (1.8g) in dry tetrahydrofuran (20ml) was added dropwise. The solution was stirred for 1h allowing to warm to room temperature whereby a further portion of di-tert-butyl dicarbonate (375mg) in dry tetrahydrofuran (4ml) was added dropwise. The solution was stirred for 1h allowing to warm to room temperature and then partitioned between ethyl acetate and water and washed with water until the pH of the aqueous was neutral. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a brown oil which solidified. The solid was triturated with isohexane, filtered off, sucked dry then dried at 40 °C under vacuum to afford the title compound (1.27g). The filtrate was evaporated, and purified by Biotage chromatography over silica gel (100g), eluting with isohexane followed by 5% ethyl acetate / isohexane to give more of the title compound as a pale yellow solid. (890mg).

30 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.60 (9H, s), 2.50 (3H, t), 7.91 (1H, d), 8.44 (1H, s).
LC/MS $t = 4.1$ min, $[M^+Bu]$ 337 consistent with molecular formula $C_{13}H_{14}^{35}ClIN_2O_2$

(b) 7-Chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester

45

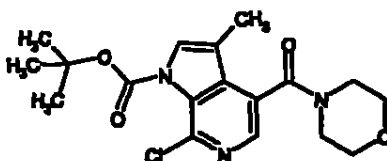


- To a solution of 7-chloro-4-iodo-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (200mg) in dry tetrahydrofuran (4ml) at -40 °C under an atmosphere of nitrogen, was added dropwise, a solution of isopropylmagnesium chloride (2M in tetrahydrofuran, 600ul) and the solution stirred at -40 °C for 15 minutes. The solution was saturated with a stream of carbon dioxide gas and then diluted with ethyl acetate. The organic was extracted with saturated ammonium chloride followed by 1N sodium hydroxide solution. The combined aqueous was then acidified to pH1 with concentrated hydrochloric acid to afford a precipitate. The precipitate was filtered and washed with water until neutral. The solid was then sucked dry and dried over sodium hydroxide at 50 °C to afford the title compound (86mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.61 (9H, s), 2.50 (3H, t), 7.92 (1H, d), 8.50 (1H, s), 13.60 (1H, s).

LC/MS $t = 2.9$ min, [M-^tBu] 255 consistent with molecular formula $C_{14}H_{15}^{35}ClN_7O_4$

- (c) 7-Chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



- To a solution of 7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (80mg) in dimethylformamide (2ml) was added 4-ethylmorpholine (131ul), morpholine (46ul), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (54mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (60mg) and the solution stirred at room temperature overnight. The dimethylformamide was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (20ml). The organic layer was then washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (2 x 4ml) and water (2 x 10ml). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a yellow oil (107mg) which was used without further purification.

LC/MS $t = 2.8$ min, $[MH^+]$ 380 consistent with molecular formula $C_{18}H_{19}^{35}ClN_9O_4$

- (d) 1-[7-(3-Bromo-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

- A mixture of 7-chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 3-bromoaniline (56ul), and methanesulfonic acid (33ul) in 1,4-dioxane (2ml) was heated under microwave conditions at 180°C for 30 minutes. The solid mass obtained was dissolved in methanol, transferred to a round bottom flask and evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution and water. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give an off-white solid. The solid was triturated with diethyl ether,

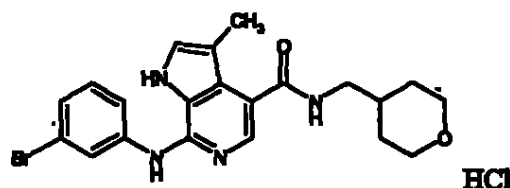
46

filtered off and sucked dry. The solid was then dissolved in warm ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The resultant solid precipitate was then filtered off, sucked dry then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (58mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.16 (3H, s), 3.30-3.69 (8H, b), 7.42-7.55 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 11.00 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

LC/MS $t = 2.8$ min, $[MH^+]$ 417 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{81}BrN_4O_2$

Example 5: 7-(3-Bromo-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt

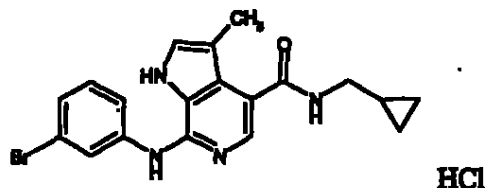


Prepared in a similar manner to Example 4 (d) from 7-chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Example 8a) and 3-bromoaniline to afford the title compound as a white solid (43mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.20 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.79 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.17 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.46-7.55 (4H, brm), 7.73-7.83 (2H, d), 8.59 (1H, s), 11.10 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

LC/MS $t = 2.9$ min, $[MH^+]$ 445 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{81}BrN_4O_2$

Example 6: 7-(3-Bromo-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl-amide hydrochloride salt



Prepared in a similar manner to Example 4 (d) using compound of Example 17(a) and 3-bromoaniline.

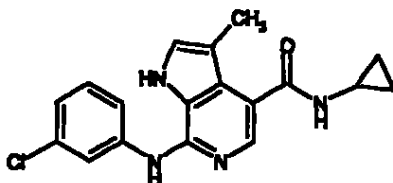
The crude solid mass was dissolved in the minimum of methanol and absorbed onto silica gel. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (50g), eluting with 2% methanol/dichloromethane followed by 5% methanol/dichloromethane. The residue was dissolved in warm ethyl acetate and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10) drops. The solution was evaporated and triturated with diethyl ether and the resultant solid was then filtered off, sucked dry then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (30mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.16 (2H, t), 7.48 (4H, m), 7.76 (2H, d), 8.68 (1H, t), 11.10 (1H, s), 12.70 (2H, brs).

LC/MS $t = 3.3$ min, $[MH^+]$ 401 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{81}BrN_4O$

Example 7: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylamide

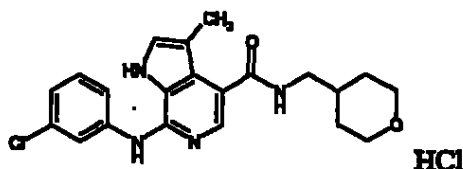
47



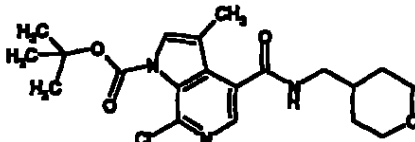
Prepared in a similar manner to Example 1 Method 1(f) using cyclopropylamine (16 μ l) instead of morpholine. The title compound was further purified using the Biotage Horizon to afford an off white solid (18mg).

5 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.55 (2H, m), 0.68 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.85 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 8.24 (1H, t), 8.28 (1H, d), 8.98 (1H, s), 11.10 (1H, s).
LC/MS $t = 2.4$ min, $[MH^+]$ 341 consistent with molecular formula $C_{19}H_{17}^{35}ClN_4O$

10 **Example 8: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt**



15 (a) 7-Chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



Prepared in a similar manner to Example 11 (b) using tetrahydro-pyran-4-ylmethylamine (222mg) instead of morpholine to give the title compound as an off-white foam (413mg).

20 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.20 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.65 (2H, s), 1.79 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.19 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, t).
LC/MS $t = 2.9$ min, $[MH^+]$ 408 consistent with molecular formula $C_{20}H_{25}^{35}ClN_3O_4$

25 (b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt

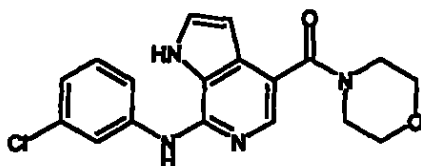
Prepared in a similar manner to Example 11(c) from 7-chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and using 3-chloroaniline (42 μ l) instead of morpholine and isolated as described in Example 14 (b) to give the title compound (57mg).

30 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.20 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.79 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.33 (1H, brs), 7.49-7.54 (3H, bd), 7.73 (2H, s), 8.61 (1H, s), 11.50 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

LC/MS $t = 2.7$ min, $[MH^+]$ 399 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O_2$

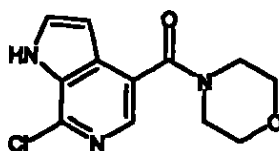
Example 9: 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone

5



(a) 1-(7-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone

10



Prepared from 7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid in a similar manner to Example 19 (e) using morpholine instead of tetrahydro-pyran-4-ylmethylamine to give the title compound (32mg).

15 NMR (d^6 -DMSO) δ 3.33-3.67 (8H, b), 6.62 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.94 (1H, s), 12.35 (1H, s).

LC/MS $t = 1.7$ min, $[MH^+]$ 266 consistent with molecular formula $C_{12}H_{12}^{35}ClN_3O_2$

(b) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone

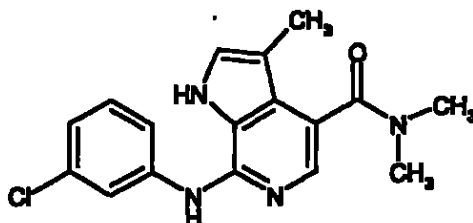
20 Prepared in a similar manner to Example 19 (f) except that purification was by MDAP to give the title compound (17mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 3.51 (4H, brs), 3.61 (4H, brs), 6.55 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.75 (2H, d), 8.13 (1H, s), 9.80 (1H, brs), 11.85 (1H, brs).

LC/MS $t = 2.6$ min, $[MH^+]$ 357 consistent with molecular formula $C_{18}H_{17}^{35}ClN_4O_2$

25

Example 10: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid dimethylamide

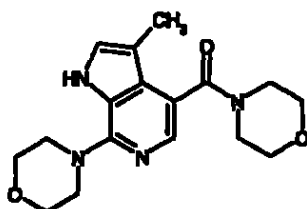


30 Prepared in a similar manner to Example 1 Method 1(f) using dimethylamine hydrochloride (18mg) instead of morpholine. The title compound was further purified using the Biotage Horizon to afford an off white solid (18mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.04 (3H, s), 6.97 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.97 (1H, s), 11.10 (1H, s).

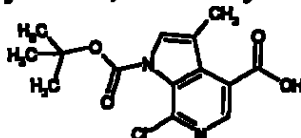
LC/MS $t = 2.32$ min, $[MH^+]$ 329 consistent with molecular formula $C_{17}H_{17}^{35}ClN_4O$

5 **Example 11: 1-(3-Methyl-7-morpholin-4-yl-1 H -pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**



HCl

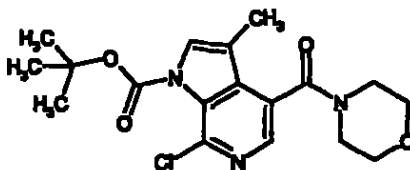
10 (a) 7-Chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester



15 To a solution of 7-chloro-4-iodo-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2g) in dry tetrahydrofuran (40ml) was added 4A molecular sieves. The solution was stirred at room temperature for 15 minutes then cooled to -40 °C. Under an atmosphere of nitrogen was added dropwise, a solution of isopropylmagnesium chloride (2M in tetrahydrofuran, 5.4ml) and the solution stirred at -40 °C for 10 minutes. The solution was saturated with a stream of carbon dioxide gas which had been passed through a column of Drierite and then diluted with ethyl acetate. The organic was extracted with 1N sodium hydroxide solution until complete extraction and the combined aqueous was
20 then acidified to pH1 with concentrated hydrochloric acid. The acidified aqueous was extracted twice with ethyl acetate which was combined and washed with water until neutral. The ethyl acetate layer was then dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a solid. The solid was triturated with isohexane, filtered off and washed with isohexane. The solid was sucked dry then dried at 50 °C under vacuum to afford the title compound (1.22g).

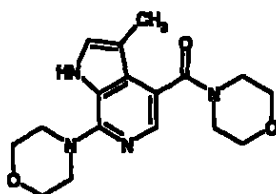
25 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.61 (9H, s), 2.50 (3H, t), 7.92 (1H, d), 8.50 (1H, s), 13.60 (1H, s).
LC/MS $t = 3.0$ min, $[M-Hu]$ 255 consistent with molecular formula $C_{14}H_{13}^{35}ClN_2O_4$

(b) 7-Chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of 7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (300mg) in dimethylformamide (4ml) was added 4-ethylmorpholine (492ul), morpholine (172ul), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (204mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (223mg) and the solution stirred at room temperature overnight. The solution was diluted with ethyl acetate (50ml). The organic layer was then washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (2 x 10ml) and water (2 x 20ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to give an off-white foam (107mg) which was used without further purification. LC/MS t = 2.8 min, [MH⁺] 380 consistent with molecular formula C₁₈H₁₉³⁵ClN₃O₄.

- 10 (c) 1-(3-Methyl-7-morpholin-4-yl-1 H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

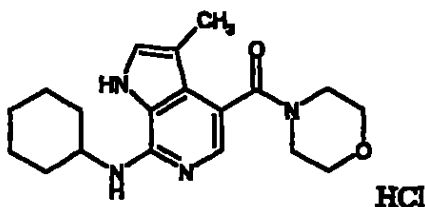


A mixture of 7-chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (70mg), morpholine (64ul), and methanesulfonic acid (48ul) in 1,4-dioxane (1ml) was heated under microwave conditions at 180 °C for 30 minutes. The solid mass obtained was dissolved in methanol, transferred to a round bottom flask and evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane (40ml) and washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (4ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to give a pale brown foam. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (50g), eluting with 2% methanol/dichloromethane followed by 5% methanol/dichloromethane. The residue was dissolved in dichloromethane and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The solution was evaporated and triturated with diethyl ether and the resultant solid was then filtered off, sucked dry then dried at 40 °C under vacuum to afford the title compound (36mg).

NMR (d⁶-DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.23-3.83 (16H, b), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, s), 12.30 (1H, brs), 13.40 (1H, brs).

LC/MS t = 1.5 min, [MH⁺] 331 consistent with molecular formula C₁₇H₂₂N₄O₃

Example 12: 1-(7-Cyclohexylamino-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt



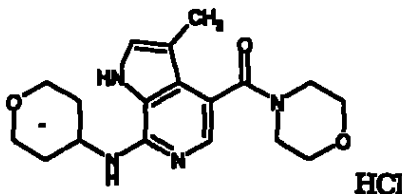
A mixture of 7-chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (66mg), cyclohexylamine (80ul), and methanesulfonic acid (45ul) in 1,4-dioxane (1ml) was heated under microwave conditions at 180 °C for 30 minutes. Cyclohexylamine (600ul in

51

total) was added and the mixture heated under microwave conditions at 180 °C for 2.5h. The solid mass obtained was purified as described in Example 11(c) to afford the title compound (31mg).
NMR (d⁶-DMSO) δ 1.23-1.39 (5H, m), 1.65 (1H, d), 1.77 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.39-3.92 (9H, b), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, s), 12.00 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

5 LC/MS t = 1.8 min, [MH⁺] 343 consistent with molecular formula C₁₉H₂₆N₄O₂

Example 13: 1-[3-Methyl-7-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

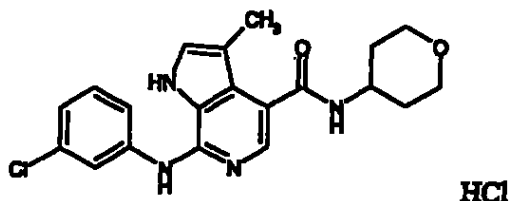


10

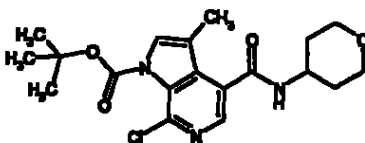
Prepared in a similar manner to Example 12 using tetrahydro-pyran-4-ylamine (270mg) instead of cyclohexylamine to afford the title compound as a white solid (8mg).

LC/MS t = 1.5 min, [MH⁺] 345 consistent with molecular formula C₁₉H₂₄N₄O₃

15 **Example 14:** 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide hydrochloride salt



20 (a) 7-Chloro-3-methyl-4-(tetrahydro-pyran-4-ylcarbamoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



25 Prepared in a similar manner to Example 11 (b) from 7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester and using tetrahydro-pyran-4-ylamine (195mg) instead of morpholine. The title compound was further purified by trituration with ether / isohexane to give an off-white solid (324mg).

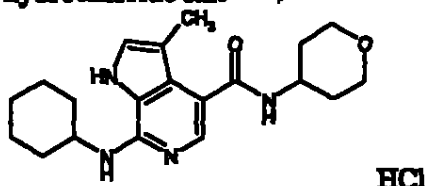
NMR (d⁶-DMSO) δ 1.49-1.56 (2H, m), 1.60 (9H, s), 1.84 (2H, d), 2.18 (3H, s), 3.41 (2H, t), 3.86 (2H, d), 4.03 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, d).

30 LC/MS t = 2.8 min, [MH⁺] 394 consistent with molecular formula C₁₉H₂₄³⁵ClN₃O₄

(b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide hydrochloride salt

Prepared in a similar manner to Example 11 (c) using 3-chloroaniline (43 μ l) instead of morpholine, except that the title compound remained as a solid at the interface when partitioned between 5% sodium hydrogen carbonate solution and dichloromethane. The solid was filtered off and the hydrochloride salt was formed by dissolving the solid above in methanol, treatment with 1N HCl (few drops), evaporation and trituration with diethyl ether to afford the title compound (37mg).
 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.49-1.58 (2H, m), 1.83 (2H, d), 2.23 (3H, s), 3.41 (2H, t), 3.87 (2H, d), 4.01 (1H, m), 7.35-7.74 (6H, b), 8.55 (1H, d), 11.10 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).
 LC/MS $t = 2.71$ min, $[MH^+]$ 385 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

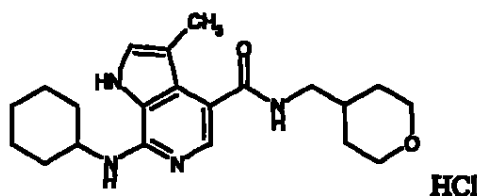
Example 15: 7-Cyclohexylamino-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide hydrochloride salt



Prepared in a similar manner to Example 12, from 7-chloro-3-methyl-4-(tetrahydro-pyran-4-ylcarbamoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester except that the methanesulfonic acid was omitted. Cyclohexylamine (900 μ l) was used and the reaction time was 15h. Ethyl acetate was used instead of dichloromethane as solvent in the work up, no chromatography was required, and ethyl acetate was used instead of dichloromethane in the salt formation, to give the title compound (13mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.23-1.45 (5H, m), 1.45-1.70 (3H, m), 1.79 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.39 (2H, t), 3.85-3.88 (4H, m), 7.48 (2H, s), 8.35 (1H, s), 12.70 (1H, s).
 LC/MS $t = 1.9$ min, $[MH^+]$ 357 consistent with molecular formula $C_{20}H_{23}N_4O_2$

Example 16: 7-Cyclohexylamino-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt



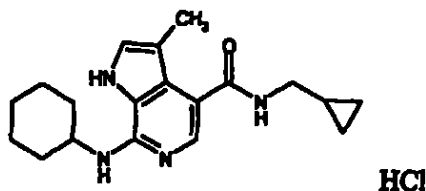
Prepared in a similar manner to Example 12, from 7-chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester except that the methanesulfonic acid was omitted. Cyclohexylamine (1.5ml) was used and the reaction time was 10h. The solid mass was dissolved in the minimum of methanol and absorbed onto silica gel. The residue was purified as described in Example 6 to afford the title compound (28mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.17-1.30 (3H, m), 1.33-1.50 (4H, m), 1.60-1.70 (3H, m), 1.8 (3H, m), 2.00 (2H, s), 2.17 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.24 (2H, t), 3.84-3.87 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.58 (1H, t), 9.00 (1H, s), 12.70 (2H, d).

LC/MS t = 1.9 min, [MH⁺] 371 consistent with molecular formula C₂₁H₃₀N₄O₂

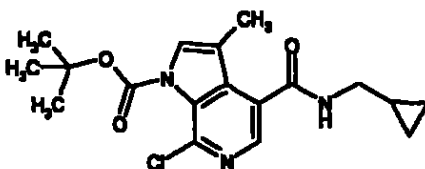
Example 17: 7-Cyclohexylamino-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl-amide hydrochloride salt

5



(a) 7-Chloro-4-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

10



Prepared in a similar manner to Example 11 (b) from 7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester using cyclopropylmethylamine (167μl) instead of morpholine to give the title compound as a pale brown foam (389mg).

15 NMR (d⁶-DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.45 (2H, m), 0.98 (1H, m), 1.61 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.17 (2H, t), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, t).

LC/MS t = 3.2 min, [MH⁺] 364 consistent with molecular formula C₁₈H₂₂³⁵ClN₃O₃

(b) 7-Cyclohexylamino-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl-amide hydrochloride salt

20

Prepared in a similar manner to Example 12, except that the methanesulfonic acid was omitted. Cyclohexylamine (1.5ml) was used and the reaction time was 10h. The solid mass was dissolved in the minimum of methanol and absorbed onto silica gel. The residue was purified as set out in Example 6 to afford the title compound (58mg).

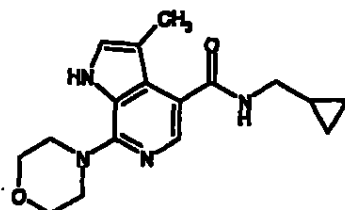
25

NMR (d⁶-DMSO) δ 0.24 (2H, m), 0.45 (2H, m), 1.01 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.42 (4H, m), 1.64 (1H, d), 1.80 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.14 (2H, t), 3.19 (1H, brs), 7.39 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.66 (1H, t), 9.11 (1H, d), 12.80 (2H, t).

LC/MS t = 2.1 min, [MH⁺] 327 consistent with molecular formula C₁₉H₂₆N₄O

30

Example 18: 3-Methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl-amide hydrochloride salt



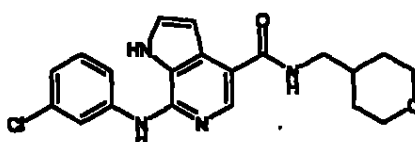
HCl

Prepared in a similar manner to Example 11 (c) from 7-chloro-4-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. The solid mass was dissolved in the minimum of methanol and absorbed onto silica gel. The residue was purified by Biotage chromatography as described in Example 6 afford the title compound (14mg).

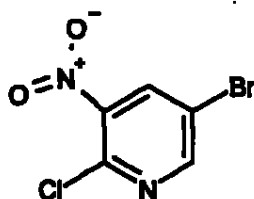
NMR (d_6 -DMSO) δ 0.25 (2H, m), 0.43 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.16 (2H, t), 3.74 (4H, brs), 3.84 (4H, m), 7.60 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.76 (1H, t), 12.50 (1H, s), 13.75 (1H, brs).

LC/MS $t = 1.7$ min, $[MH^+]$ 315 consistent with molecular formula $C_{17}H_{22}N_4O_2$

Example 19: 7-(3-Chloro-phenylamino)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide



(a) 5-Bromo-2-chloro-3-nitro-pyridine

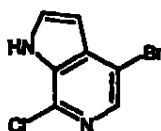


A suspension of 5-bromo-2-hydroxy-3-nitro-pyridine (19.2g, ex. Maybridge) in phenyl dichlorophosphate (40ml) was heated at 180°C for 30 minutes to give a red oil. The reaction mixture was then purified as described in Example 1 Method 1(a) to give the title compound as a pale yellow solid (20.4g).

NMR (CDCl_3) δ 8.36 (1H, d), 8.69 (1H, d).

LC/MS $t = 2.6$ min, $[MH^+]$ 239 consistent with molecular formula $C_7H_4^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

(b) 4-Bromo-7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine

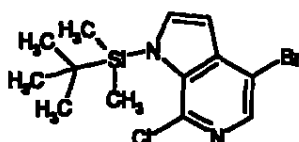


To a solution of 5-bromo-2-chloro-3-nitro-pyridine (7g) in dry tetrahydrofuran (150ml) at -70 °C under an atmosphere of nitrogen was added dropwise a solution of vinylmagnesium bromide (1.0M in tetrahydrofuran; 94.5ml) over 1h. The solution was stirred at -70 °C for 1h and then quenched with saturated ammonium chloride (150ml) and the aqueous was extracted twice with ethyl acetate. The combined organics were dried (MgSO₄) and evaporated to give a deep red oil. The residue was triturated with diethyl ether (100ml) and the solid was then filtered off, sucked dry then dried at 40 °C under vacuum to afford the title compound (1.75g).

NMR (d⁶-DMSO) δ 6.61 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.07 (1H, s), 12.50 (1H, s).

LC/MS t = 2.9min, [MH⁺] 233 consistent with molecular formula C₇H₄⁸¹Br³⁵ClN₂

(c) 4-Bromo-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine

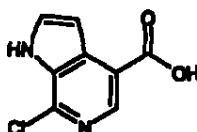


To a solution of 4-bromo-7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (1.64g) in dry tetrahydrofuran (80ml) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added portionwise sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 625mg). After addition, the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was then recooled to 0 °C and a solution of tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulphonate (3.75g) in dry tetrahydrofuran (20ml) was added dropwise. The solution was partitioned between ethyl acetate (100ml) and water (100 ml) and washed with water until the pH of the aqueous was neutral. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to give a brown oil. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (100g), eluting with 10% ethyl acetate / isohexane to give the title compound as a red oil. (1.63g).

NMR (d⁶-DMSO) δ 0.62 (6H, s), 0.87 (9H, s), 6.64 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.03 (1H, s).

LC/MS t = 4.0min, [MH⁺] 347 consistent with molecular formula C₁₃H₁₈⁸¹Br³⁵ClN₂Si

(d) 7-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid



To a solution of 4-bromo-1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (500mg) in dry tetrahydrofuran (25ml) at -78 °C under an atmosphere of nitrogen was added tert-butyllithium (1.7M in pentane, 1.88ml). After addition, the reaction mixture was stirred for 15 minutes at -78 °C then poured onto crushed pellets of carbon dioxide. The mixture was allowed to warm to room temperature and then evaporated. The residue was dissolved in water and the aqueous washed twice with diethyl ether. The aqueous was then acidified with 2M hydrochloric acid and extracted twice with

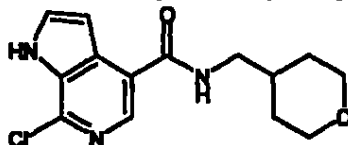
ethyl acetate. The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated to give the title compound as a yellow solid (120mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.62 (6H, s), 0.87 (9H, s), 6.64 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.03 (1H, s).

LC/MS $t = 1.8\text{min}$, $[\text{MH}^+]$ 197 consistent with molecular formula $\text{C}_8\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

5

(e) 7-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide



10

To a solution of 7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (110mg) in dimethylformamide (4ml) was added 4-ethylmorpholine (187 μl), tetrahydro-pyran-4-ylmethylamine (97mg), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (118mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (129mg) and the solution stirred at room temperature overnight. The dimethylformamide was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (10ml). The organic layer was then washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (4ml) and brine (4ml). The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated to give a pale orange solid. The solid was triturated with diethyl ether and then filtered off, sucked dry then dried at 40 °C under vacuum to afford the title compound (93mg).

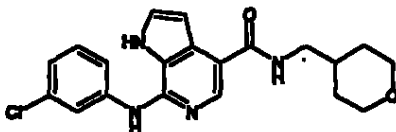
15

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.21 (2H, m), 1.63 (2H, d), 1.83 (1H, m), 3.21 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 6.92 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.53 (1H, t), 12.20 (1H, s).

20

LC/MS $t = 1.9\text{ min}$, $[\text{MH}^+]$ 294 consistent with molecular formula $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$

(f) 7-(3-Chloro-phenylamino)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide



25

A mixture of 7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide (20mg), 3-chloroaniline (15 μl), and methanesulfonic acid (9 μl) in 1,4-dioxane (0.5ml) was heated under microwave conditions at 180 °C for 30 minutes. The solid mass obtained was dissolved in methanol, transferred to a round bottom flask and evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and 5% sodium hydrogen carbonate solution whereby the title compound remained as a solid at the interface. The solid was filtered off, and washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution, water and diethyl ether, then sucked dry and dried at 60 °C under vacuum to afford the title compound (17mg).

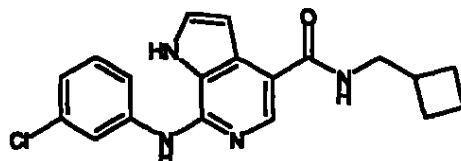
30

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.21 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.80 (1H, m), 3.19 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, dd), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, s), 11.85 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

35

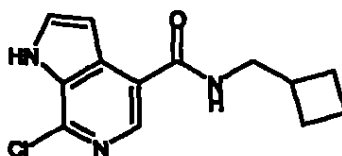
LC/MS $t = 2.7\text{ min}$, $[\text{MH}^+]$ 385 consistent with molecular formula $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Example 20: 7-(3-Chloro-phenylamino)-1 H -pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide



5

(a) 7-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide



- 10 Prepared in a similar manner to Example 19 (e) from 7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid using cyclobutylmethylamine hydrochloride (46mg) instead of tetrahydro-pyran-4-ylmethylamine to give the title compound (39mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.72-1.88 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.33 (2H, t), 6.91 (1H, s), 7.76 (1H, t), 8.27 (1H, s), 8.48 (1H, t), 12.25 (1H, s).

- 15 LC/MS $t = 2.4$ min, $[MH^+]$ 264 consistent with molecular formula $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$

(b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-1 H -pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide

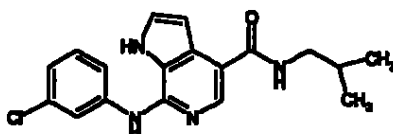
- 20 Prepared in a similar manner to Example 19 (f) except that the title compound was isolated by trituration with 5% sodium hydrogen carbonate solution followed by washing with water and diethyl ether to give the title compound (29mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.72-1.86 (4H, m), 2.01 (2H, m), 2.55 (1H, m), 3.30 (2H, t), 6.90 (1H, s), 7.08 (1H, brs), 7.38 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.68 (1H, s), 8.19 (3H, d), 9.60 (1H, brs), 11.70 (1H, brs).

LC/MS $t = 3.5$ min, $[MH^+]$ 355 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

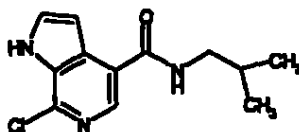
25

Example 21: 7-(3-Chloro-phenylamino)-1 H -pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid isobutyl-amide



30

(a) 7-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid isobutyl-amide



Prepared in a similar manner to Example 19 (e) from 7-chloro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid using isobutylamine (28mg) instead of tetrahydro-pyran-4-ylmethylamine to give the title compound (38mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 0.92 (6H, d), 1.87 (1H, m), 3.12 (2H, t), 6.91 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, t), 12.25 (1H, s).

LC/MS $t = 2.3$ min, $[MH]^+$ 252 consistent with molecular formula $C_{12}H_{14}^{35}ClN_3O$

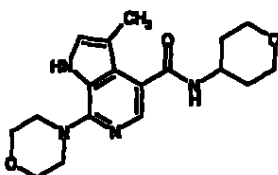
10 (b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-1 H -pyrrolo[2,3- c]pyridine-4-carboxylic acid isobutyl-amide

Prepared in a similar manner to Example 19 (f) except that the title compound was isolated by trituration with 5% sodium hydrogen carbonate solution followed by washing with water and diethyl ether to give the title compound (34mg).

15 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.91 (6H, m), 1.85 (1H, m), 3.11 (2H, t), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, brs), 7.51 (2H, s), 7.88 (2H, s), 8.00 (1H, s), 8.45 (1H, s), 12.20 (1H, brs).

LC/MS $t = 3.3$ min, $[MH]^+$ 343 consistent with molecular formula $C_{13}H_{15}ClN_4O$

20 Example 22: 3-Methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide hydrochloride salt



HCl

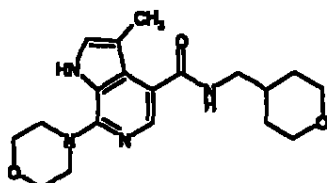
25 Prepared in a similar manner to Example 11 (c) from 7-chloro-3-methyl-4-(tetrahydro-pyran-4-ylcarbamoyl)-pyrrolo[2,3-c] pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and morpholine (71mg) except that the hydrochloride salt was formed using methanol instead of dichloromethane as solvent to give the title compound (40mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.48-1.57 (2H, m), 1.81 (2H, d), 2.20 (3H, s), 3.40-3.51 (6H, m), 3.81-3.88 (6H, m), 4.00 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.45 (1H, s), 11.80 (1H, brs), 13.40 (1H, brs).

30 LC/MS $t = 1.5$ min, $[MH]^+$ 345 consistent with molecular formula $C_{18}H_{24}N_4O_3$

Example 23: 3-Methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt

35



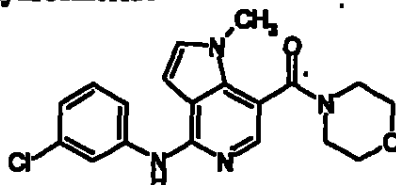
HCl

Prepared in a similar manner to Example 11 (c) from 7-chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and morphine (68mg) to give the title compound (33mg).

- 5 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.23 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.79 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.17 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.66 (4H, brs), 3.82-3.87 (6H, m), 7.63 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 8.64 (1H, brs), 12.30 (1H, brs), 13.50 (1H, brs).

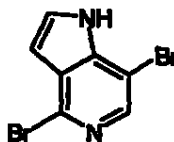
LC/MS $t = 1.6$ min, $[MH^+]$ 359 consistent with molecular formula $C_{19}H_{26}N_4O_3$

- 10 **Example 24: 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride**



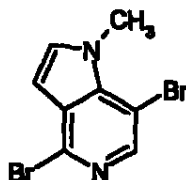
HCl

a) 4,7-Dibromo-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine



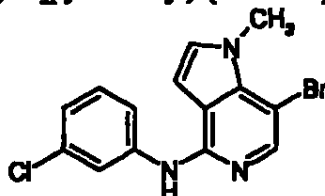
- 15 Vinyl magnesium bromide (44ml, 1M in THF) was added to dry THF (40ml) and the solution was cooled to 0°C under an atmosphere of nitrogen. A solution of 2,5-dibromo-4-nitropyridine (prepared by the method of : Lee, Bang-Lin; Yamamoto, Takakazu, *Macromolecules* (1999), 32(5), 1375-1382.) (3.53g) in THF (80ml) was added dropwise over 40mins at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1hr then cooled to 0°C and a saturated solution of ammonium chloride (60ml)
- 20 was added. The mixture was stirred at room temperature for 15min then added to a mixture of ethyl acetate (200ml) and water (200ml). The organic layer was washed with water and evaporated. The residue was dissolved in a mixture of methanol (20ml) and conc hydrochloric acid (0.5ml). After standing at room temp for 30 mins the solution was evaporated and the residue added to ethyl acetate (50ml) and water (50ml) and made basic with sodium hydroxide. The organic layer was washed with
- 25 water (2x50ml) then brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was triturated with ether (20ml) to give a solid which was filtered off. The filtrate was evaporated and triturated with ether to afford a second crop which on combination with the above gave the title compound (0.97g). The filtrate was evaporated and dissolved in DCM and purified with Biotage chromatography eluting with DCM/ Et_2O 20:1 and evaporated to give white solid (0.38g)
- 30 NMR (DMSO- d_6) δ 6.60 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.13 (1H, s), 12.3 (1H, s).

b) 4,7-Dibromo-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine



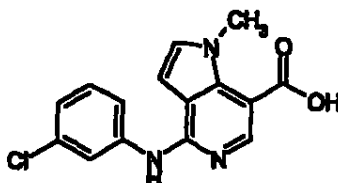
A mixture of 4,7-dibromo-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine (1.35g), iodomethane (609 μ l) and anhydrous potassium carbonate (1.35g) in dry acetone (90ml) was refluxed overnight. The mixture was
 5 evaporated and the residue added to ethyl acetate (60ml) and water (60ml). The organic layer was washed with water then brine, dried (MgSO₄) and evaporated. Purification of the residue by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane, gave the title compound (0.99g)
 NMR (DMSO-d₆) δ 4.13 (3H, s), 6.54 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.10 (1H, s).

10 c) (7-Bromo-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)-(3-chloro-phenyl)-amine



A mixture of 4,7-dibromo-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine (290mg), 3-chloroaniline (153mg), cesium carbonate (652mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (10mg) and 4,5-
 15 bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (6mg) in dioxan (5ml) was heated at reflux under nitrogen overnight. A further addition of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (10mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (6mg) was made and the mixture refluxed for 4hrs, then a repeat addition made and reflux continued for 2hrs. The mixture was diluted with ethyl acetate (5ml), filtered through Celite using ethylacetate and evaporate. The residue was dissolved in ethyl
 20 acetate and passed through silica gel eluting with ethyl acetate and evaporated. Purification of the residue by chromatography on Biotage, eluting with isohexane/dichloromethane 1:1, and evaporation gave the title compound (199mg)
 NMR (DMSO-d₆) δ 4.08 (3H, s), 6.94 (1H, d of d), 6.98 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.77 (1H, d of d), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, t), 8.99 (1H, s).

25 d) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-carboxylic acid



(7-Bromo-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)-(3-chloro-phenyl)-amine (96mg) was dissolved in
 30 dry THF (5ml) and the solution was cooled to ca -70°C in a dry ice/acetone bath under an atmosphere of nitrogen. n-Butyllithium (450 μ l, 1.6Molar in hexanes) was added over 1min and then carbon dioxide was bubbled through the mixture for 5mins. The mixture was stirred at ca -70°C for 10mins,

then allowed to warm to room temperature over 1hr. The solvent was evaporated and the residue was added to ethyl acetate (10ml) and water (10ml) and the layers were separated. The aqueous layer was washed with ethyl acetate, (10ml) then acidified to ca pH5.5 with hydrochloric acid. It was extracted with ethyl acetate (2x10ml), the extracts were dried over MgSO₄ and evaporated to give the title compound as a gum (23mg).

NMR (DMSO-d₆) δ 3.94 (3H, s), 7.01 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.34 (1H, s), 9.20 (1H, s), 12.6 (1H, br s).

c) 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride

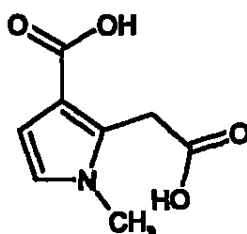
A mixture of 4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-carboxylic acid (29mg), morpholine (36ul), 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (76mg), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (54mg) and N,N-diisopropylethylamine (140ul) in dimethylformamide (2ml) was stirred overnight then added to a mixture of ethyl acetate (20 ml) water (20ml) and saturated sodium bicarbonate (10ml). The layers were separated and the organic layer was washed with water 3 times, brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give a gum. Purified on MDAP and the product split into two fractions. The first fraction was evaporated, dissolved in ethyl acetate and washed as above, dried and evaporate to give a solid. This was triturated with ether and purified by MDAP and chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane/ methanol, 20:1, to give the free base which was taken up in DCM treated with ethereal HCl, evaporated and triturated with ether to give the title compound as a solid (11mg)

NMR (DMSO-d₆) δ 3.4 – 3.9 (11H, m), 7.21 (1H, d), 7.38 (1H, br s), 7.5 – 7.6 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 7.89 (1H, s), 10.9 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).

LC/MS t = 2.14 min, Molecular ion observed (MH⁺) = 371 consistent with the molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂

Route 2: 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride

a) 2-(Carboxymethyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid



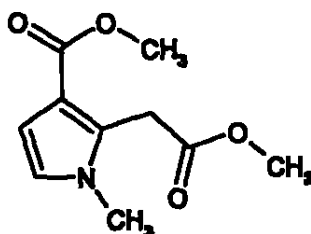
A solution of methylamine (40% wt in water, 496 ml) in water (200ml) was cooled to 10°C and 1,3-acetone dicarboxylic acid (90g) was added portion-wise maintaining the temperature below 15°C. After complete addition the reaction was cooled to 10°C before the drop-wise addition of chloroacetaldehyde (50% in water, 135ml), maintaining the reaction temperature below 18°C. The

reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred for 17 hours. The solution was cooled and acidified with 5N hydrochloric acid (500ml), followed by concentrated hydrochloric acid until the solution reached pH1. The suspension was filtered. The solid was then heated to reflux in glacial acetic acid (400ml), stirred for ten minutes and allowed to cool to room temperature, before the suspension was filtered and the solid washed with a minimum of acetic acid. The solid was dried *in vacuo* to yield the crude title compound (63.7g).

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.53 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.32 (1H, d), 6.70 (1H, d), 12.03 (2H, s, broad).

- 10 The filtrate was reduced *in vacuo* by about ½ and re-filtered. The solid collected was dried *in vacuo* to yield the crude title compound (7.55g).

b) Methyl 1-methyl-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate



15

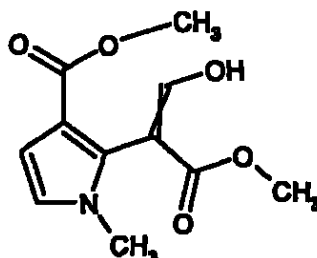
- A solution of 2-(carboxymethyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (63.7g), and *p*-toluenesulfonic acid (33.09g) in anhydrous methanol (600ml) was heated at reflux for 44 hours. After cooling the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (600ml) and washed with saturated sodium bicarbonate (2 x 250ml). The aqueous layers were combined and extracted with ethyl acetate (250ml). The organic layers were combined, dried (MgSO₄) and the solvent removed to yield the title compound as a light brown solid (65.6g).

LC/MS [MH⁺] 212 consistent with molecular formula C₁₀H₁₃NO₄.

- 25 A further 5.84g of title compound was prepared as above (refluxing for 35 hours) using 7.55g of starting material

- A further batch of title compound (40.4g starting material) was prepared as above refluxing for 2 days. After cooling the mixture was evaporated *in vacuo*, treated with aqueous sodium bicarbonate (400ml) and extracted with ethyl acetate (5 x 200ml). The combined dried (Na₂SO₄) organics were extracted to give white crystals. 2.4g of this was used further. The 2-(carboxymethyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid starting material was prepared as for (a) however the initial addition of 1,3-acetone dicarboxylic acid was carried out under argon at 10 to 15°C. The chloroacetaldehyde was added whilst the temperature was kept below 10°C and stirring was continued for 15 hours. When the precipitate was filtered off it was dried *in vacuo* at 60°C for 2 hours. The reflux with hot acetic acid took place for 20 mins then cooled. The solid was filtered off.

- c) Methyl 2-[2-hydroxy-1-[(methyloxy)carbonyl]ethenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

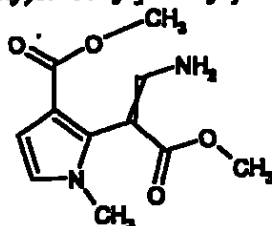


5 The starting material for this reaction step (37.9g and 35.5g) was obtained from three preparations of methyl 1-methyl-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate.

10 To a suspension of methyl 1-methyl-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (37.9g) in THF (anhydrous, 300ml), under argon, was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 37.9g) portion-wise. After complete addition the reaction was stirred at 22°C for 15 minutes before the drop-wise addition of methyl formate (16.6ml). The reaction was stirred at 18°C for 50 minutes. During this period the temperature increased to around 21.5°C before a rapid rise in temperature with gas evolution. Cooling (solid carbon dioxide) was applied to the outside of the flask. The temperature reached a maximum of 30°C before dropping to 20°C. The coolant was removed and the reaction stirred for a further 17 hours. The reaction mixture was cooled by an ice/water bath before the cautious addition of methanol (100ml). The reaction mixture was then combined with the product of another second mixture prepared in a similar manner (starting weight of methyl 1-methyl-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate was 35.5g). The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was treated with saturated ammonium chloride solution (600ml) then acidified to pH1 by the cautious addition concentrated hydrochloric acid. Ice was added to cool the solution and it was then extracted with ethyl acetate (3 x 400ml). The combined organics were dried (MgSO₄) and the solvent removed to yield a black oily solid. Oil was decanted and the residue triturated with hexane (2 x 200ml), diethyl ether (200ml) and hexane (200ml). This yielded the title compound as a brown solid (65.2g).

25 LC/MS [MH]⁺ 238 consistent with molecular formula C₁₁H₁₃NO₅.

d) Methyl 2-((Z)-2-amino-1-[(methyloxy)carbonyl]ethenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

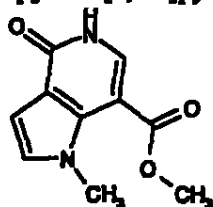


30 A solution of methyl 2-((Z)-2-amino-1-[(methyloxy)carbonyl]ethenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (65.2g) and ammonium acetate (105g) in methanol (800ml) was heated at reflux for 7 hours. The reaction was cooled and the methanol removed. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. Large amounts (>2L) of ethyl acetate were used to dissolve the residue. The

organic solution was washed with water, dried (MgSO₄) and the solvent removed to yield the title compound as a brown solid (58.4g).

LC/MS [MH⁺] 239 consistent molecular formula C₁₁H₁₄N₂O₄.

e) Methyl 1-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate



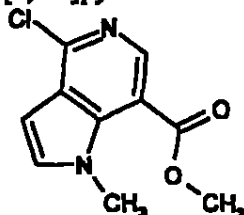
A mixture of methyl 2-{2-amino-1-[(methyloxy)carbonyl]ethenyl}-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (2g) and sodium t-butoxide (160mg) in dimethylformamide (18ml) was irradiated within a microwave reactor at 160°C for 20 minutes. The reaction was repeated 28 times. The reaction mixtures were combined (56.4g) and after cooling a precipitate formed which was filtered, washed with water and dried *in vacuo* to yield the title compound (17.1g).

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.57 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.68 (1H, d), 11.41 (1H, s, broad).

The filtrate was reduced *in vacuo* and the residue triturated with water (100ml) and 2N HCL (150ml). The solid was filtered, washed with water and diethyl ether to yield a brown solid (18.38g). This was stirred in diethyl ether (100ml) for 15 minutes and re-filtered and dried *in vacuo* to yield the title compound (16.29g). Total yield 33.39g.

Further batches were prepared in a similar way and used in the next step.

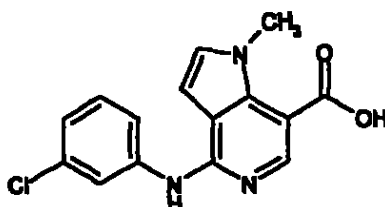
f) Methyl 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate



A suspension of methyl 1-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate (47.4g) in phosphorus oxychloride (64.4ml) was heated to reflux and stirred for 50 minutes then allowed to cool. The phosphorus oxychloride was removed *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (600ml) and saturated sodium carbonate (600ml). The aqueous layer was separated and further extracted with dichloromethane (600ml). The organic layers were combined, dried (MgSO₄) and the solvent removed. The residue was purified by column chromatography on a Biotage silica column (800g) eluting with dichloromethane to yield the title compound as a white solid (42.7g).

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.72 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.39 (1H, s).

g) 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid



To a suspension of methyl 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate (23.1g) in 1,4-dioxane (300ml) was added 3-chloroaniline (27ml). The reaction was heated at 110°C for 17 hours during which time a solution was rapidly formed upon heating followed by the precipitation of a solid.

5 The reaction was allowed to cool and then partitioned between dichloromethane (700ml) and saturated sodium carbonate (500ml). The aqueous layer was separated and further extracted with dichloromethane (300ml). The organic extracts were combined and dried (MgSO₄). This was then combined with another dichloromethane extract of a reaction conducted as above (weight of methyl 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate is 22.9g). The solvent was removed to yield

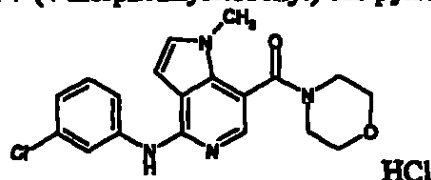
10 an orange/brown solid. This was heated in methanol (650ml) and 2N sodium hydroxide (350ml) to 80°C and stirred for 3 hours. The reaction was cooled and then reduced *in vacuo*. The residue was stirred with diethyl ether (400ml) for 15 minutes. The orange liquid was decanted and the solid residue triturated with diethyl ether (400ml). The solid was filtered then added to water (400ml). The solution was altered in pH to around 7 with 5N hydrochloric acid. The precipitate was filtered,

15 however was in the form of a sticky gum. All material was transferred into a flask with methanol (>1L in total). The solution was reduced *in vacuo*. A precipitate formed after the majority of the methanol had been removed. This was filtered and dried *in vacuo* to yield the title compound (60.23g).

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 3.97 (3H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.80 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.42 (1H, s, broad), 12.79 (1H, s, broad).

20

h) *N*-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine



A solution of 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (25.0g) in dry dimethylformamide (300ml), was treated with 1-hydroxybenzotriazole (14.00g), N-ethylmorpholine (42ml), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (19.03g) and morpholine (14.4ml) at 23°C under argon with stirring. After 24h, the solution was evaporated *in vacuo* and treated with aqueous saturated sodium carbonate (200ml) and water (300ml). The mixture

30 was extracted with ethyl acetate (5 x 200ml), and the combined, dried (Na₂SO₄) organic extracts were evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on a Biotage silica column (800g) eluting with ethyl acetate-hexane (1:1 to 7:3) to give the free base of the title compound (26.9g). A portion of the free base (21.9g) in methanol (250ml) was treated with 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether to pH1 and then evaporated *in vacuo*. Trituration of the residue with ether followed by filtration yielded the title compound (22.75g).

35

LC/MS [MH⁺] 371 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵CIN₄O₂.

¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ 3.49-3.59 (2H, m), 3.59-3.74 (2H, m), 3.73-3.92 (7H, m), 7.1 (1H, d), 7.40-7.60 (6H, m).

5

Conditions, Hardware and software used for Mass Directed Auto-Purification Systems used in Examples 24 Route 2, 25 to 246

Hardware

Waters 2525 Binary Gradient Module, Waters 515 Makeup Pump, Waters Pump Control Module

10

Waters 2767 Inject Collect, Waters Column Fluidics Manager, Waters 2996 Photodiode Array Detector, Waters ZQ Mass Spectrometer, Gilson 202 fraction collector, Gilson Aspec waste collector

Software

Waters Masslynx version 4

Column

15

The columns used are Waters Atlantis, the dimensions of which are 19mm x 100mm (small scale) and 30mm x 100mm (large scale). The stationary phase particle size is 5µm.

Solvents

A : Aqueous solvent = Water + 0.1% Formic Acid

B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.1% Formic Acid

20

Make up solvent = Methanol : Water 80:20

Needle rinse solvent = Methanol

Methods

There are four methods used depending on the analytical retention time of the compound of interest. They all have a 13.5-minute runtime, which comprises of a 10-minute gradient followed by a 13.5 minute column flush and re-equilibration step.

25

Large/Small Scale 1.0-1.6 = 0-20% B

Large/Small Scale 1.5-2.1 = 15-55% B

Large/Small Scale 2.0-2.7 = 30-85% B

Large/Small Scale 2.6-4.0 = 50-99% B

30

Flow rate

All of the above methods have a flow rate of either 20mls/min (Small Scale) or 40mls/min (Large Scale)

LCMS for Examples 24 Route 2, 25 to 246 were run on one of the following systems, MS3-2, MS3-1, MS2-2, MS2-1, MS1-3, MS1-2 or MS1-1.

35

Hardware

MS3-2

Agilent 1100 Gradient Pump, Agilent 1100 Autosampler, Agilent 1100 DAD Detector, Agilent 1100 Degasser, Agilent 1100 Oven, Agilent 1100 Controller, Agilent 1100 ALSTherm, Waters ZQ Mass Spectrometer, Sedere Sedex 85

40

MS3-1

Waters Alliance 2795, Waters 2996 Photodiode Array Detector, Waters ZQ Mass Spectrometer Sedere Sedex 75

MS2-2

Agilent 1100 Gradient Pump, Agilent 1100 DAD Detector, Agilent 1100 Degasser, Agilent 1100 Oven, Agilent 1100 Controller, Waters ZQ Mass Spectrometer, Waters 2777 Sample Manager Sedere Sedex 75

MS2-1

- 5 Agilent 1100 Gradient Pump, Agilent 1100 DAD Detector, Agilent 1100 Degasser, Agilent 1100 Oven, Agilent 1100 Controller, Waters ZMD Mass Spectrometer, Gilson 402 Syringe Pump, Gilson 233XL Sample Rack, Sedere Sedex 75

MS1-3

- 10 Waters Alliance 2795, Waters 996 Photodiode Array Detector, Waters ZQ Mass Spectrometer Sedere Sedex 75

MS1-2

Agilent 1100 Gradient Pump, Agilent 1100 DAD Detector, Agilent 1100 Degasser, Agilent 1100 Oven, Agilent 1100 Controller, Waters ZMD Mass Spectrometer, Gilson 402 Syringe Pump Gilson 233XL Sample Rack, Sedere Sedex 75

15 **MS1-1**

Waters Alliance 2795, Waters 996 Photodiode Array Detector, Waters ZQ Mass Spectrometer Sedere Sedex 75

The software, column and solvent system used on the above systems were the same and was recorded below.

20 **Software**

Waters Masslynx versions 4.0

Column

The column used is a Waters Atlantis, the dimensions of which are 4.6mm x 50mm. The stationary phase particle size is 3µm.

25 **Solvents**

A : Aqueous solvent = Water + 0.05% Formic Acid

B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.05% Formic Acid

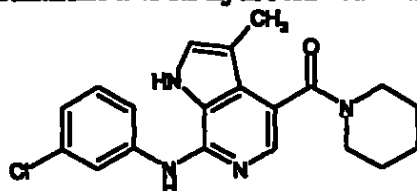
Method

- 30 The generic method used has a 4 minute runtime, which comprises of a 3-minute gradient (0-100% B) followed by a 1 minute column flush.

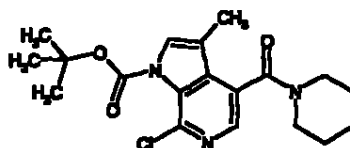
Flow rate

The above method has a flow rate of 1.5ml/min

- 35 **Example 25a and 25b : 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone and its hydrochloride salt**



i) 7-Chloro-3-methyl-4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



Prepared in a similar manner to Example 11 (b) from Example 11 (a) using piperidine (191ul) instead of morpholine to give the title compound as a white foam (366mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.36-1.45 (6H, m), 1.61 (9H, s), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.75 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 378 consistent with molecular formula $C_{19}H_{24}^{35}ClN_3O_3$

(a) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone

Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 7-chloro-3-methyl-4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (90mg) and using 3-chloroaniline (50ul) instead of 3-bromoaniline and heating for 15 rather than 30 minutes. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether to give the title compound (67mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.38 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.13 (3H, s), 3.22 (1H, brs), 3.67 (2H, brd), 4.05 (1H, brs), 6.95 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.60 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.97 (1H, s), 11.1 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 369 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O$

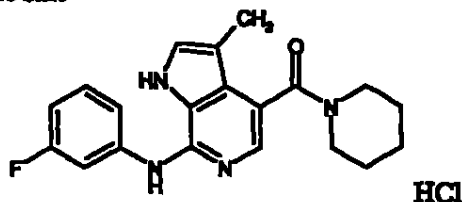
b) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone hydrochloride salt

1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone (60mg) was suspended in warm ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated and dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (56mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.41 (2H, brs), 1.61 (4H, brs), 2.15 (3H, s), 3.26 (2H, brs), 3.67 (2H, brs), 7.36 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.73 (2H, d), 11.1 (1H, s), 12.68 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 369 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O$

Example 26: 1-[7-(3-Fluoro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone hydrochloride salt



Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 7-chloro-3-methyl-4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (90mg) and using 3-fluoroaniline (46ul) instead of 3-bromoaniline and heating for 15 rather than 30 minutes. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether and then dissolved in diethyl ether (10ml) and treated with a solution

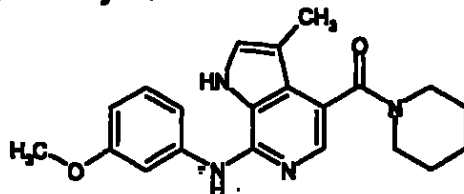
69

of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated and dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (17mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.14 (3H, s), 3.24 (2H, brs), 3.66 (2H, brd), 6.95 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.82 (1H, brs), 10.0 (1H, brs), 11.85 (1H, brs).

5 LC/MS [MH^+] 353 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}FN_4O$

Example 27a and 27b: 1-[7-(3-Methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone and its hydrochloride salt



10

a) Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 7-chloro-3-methyl-4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (90mg) and using 3-methoxyaniline (54ul) instead of 3-bromoaniline and heating for 15 rather than 30 minutes. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether to give 1-[7-(3-methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone (65mg).

15

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.37 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.12 (3H, s), 3.23 (2H, brs), 3.61 (2H, brd), 3.76 (3H, s), 6.52 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.55 (1H, s), 7.62 (1H, t), 8.72 (1H, s), 11.1 (1H, s).
LC/MS [MH^+] 365 consistent with molecular formula $C_{21}H_{24}N_4O_2$

20

b) 1-[7-(3-Methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone hydrochloride salt

1-[7-(3-Methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone (50mg) was suspended in warm ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated and dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (47mg).

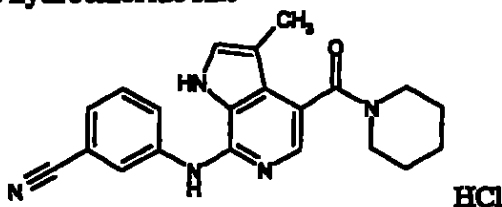
25

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (2H, brs), 1.61 (4H, brs), 2.15 (3H, s), 3.26 (2H, brs), 3.66 (2H, brs), 3.76 (3H, s), 6.87 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.69 (1H, s), 10.75 (1H, s), 12.50 (1H, s).

30

LC/MS [MH^+] 365 consistent with molecular formula $C_{21}H_{24}N_4O_2$

Example 28: 1-[7-(3-Cyano-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone hydrochloride salt



35

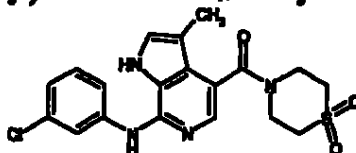
70

Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 7-chloro-3-methyl-4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (90mg) and using 3-cyanoaniline (56mg) instead of 3-bromoaniline and heating for 15 rather than 30 minutes. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether and then suspended in ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated and dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (25mg).

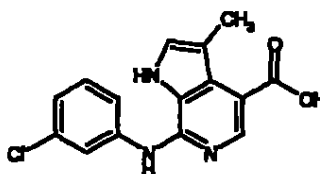
NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (2H, brs), 1.60 (4H, brs), 2.15 (3H, s), 3.24 (2H, brs), 3.66 (2H, brd), 7.53-7.62 (4H, m), 7.91 (1H, d), 8.33 (1H, s), 10.0 (1H, brs), 11.90 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 359 consistent with molecular formula $C_{21}H_{21}N_5O$

Example 29a and 29b : 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-(1,1-dioxo-1H-thiomorpholin-4-yl)-methanone and its hydrochloride salt



i) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid



A mixture of 7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (200mg) and 3-chloroaniline (0.68ml) in 1,4-dioxane (3ml) was heated at 110°C for 16 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and basified with 1M NaOH, the aqueous layer was extracted and acidified to pH1 using 1M HCl to afford a precipitate. The precipitate was filtered off and washed with water until neutral. The solid was then sucked dry and dried over sodium hydroxide at 50°C under vacuum to afford the title compound (197mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 7.44 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.30 (1H, brs), 12.33 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 302 consistent with molecular formula $C_{15}H_{12}^{35}ClN_3O_2$.

(a) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-(1,1-dioxo-1H-thiomorpholin-4-yl)-methanone

To a solution of 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (150mg) in dimethylformamide (4ml) was added 4-ethylmorpholine (253 μ l), thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride (90mg), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (105mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (115mg) and the solution stirred at room temperature overnight. The dimethylformamide was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (40ml) and washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (25ml) and water (25ml).

71

The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to give an orange oil. The residue was triturated with diethyl ether to give a white solid which was then filtered off, sucked dry then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (75mg).

NMR (d⁶-DMSO) δ 2.11 (3H, s), 2.49-2.57 (8H, m), 6.94 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.45 (1H, s), 11.65 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 419 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

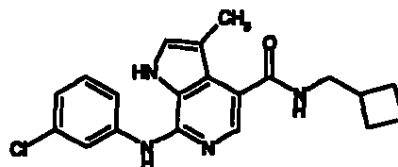
b) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-(1,1-dioxo-1*H*-thiomorpholin-4-yl)-methanone hydrochloride salt

A sample of the free base (70mg) was dissolved in warm ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The resultant solid precipitate was then filtered onto a sinter, sucked dry then dried at 40 °C under vacuum to afford the title compound (52mg).

NMR (MeOD) δ 2.24 (3H, s), 2.97-3.93 (8H, m), 7.42-7.71 (6H, m).

LC/MS [MH⁺] 419 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

Example 30a and 30b: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 29 (a) from the compound of Example 29(i) using cyclobutylmethylamine hydrochloride (63.8mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride, to afford 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide (69mg).

NMR (d⁶-DMSO) δ 1.73-1.84 (4H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 3.29 (2H, t), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.26 (1H, s), 9.33 (1H, brs), 11.51 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide hydrochloride salt

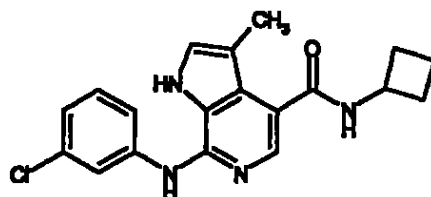
Prepared in a similar manner to Example 29(b).

NMR (d⁶-DMSO) δ 1.72-3.54 (12H, m), 7.29-8.51 (9H, m).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

Example 31a and 31b: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylamide and its hydrochloride salt

72



a) Prepared in a similar manner to Example 29(a) from the compound of Example 29(i), using cyclobutylamine (37.3mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride and the crude product was purified using Biotage flash 25M with 2% ammonia in methanol: dichloromethane as the elutant, before trituration as example, to afford 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylamide (36mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.66-1.67 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.21-2.24 (5H, m), 4.42 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.98 (1H, s), 11.11 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 355 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

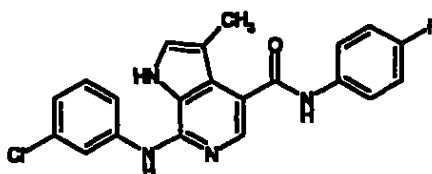
b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylamide hydrochloride salt

Prepared in a similar manner to Example 29(b).

NMR (d^4 -DMSO) δ 1.68-2.22 (9H, m), 4.42 (1H, m), 7.47-7.72 (7H, m), 8.79 (1H, s), 12.40 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 355 consistent with molecular formula $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

Example 32a and 32b: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (4-fluoro-phenyl)-amide and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 29(a) using 4-fluoroaniline (58.3mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride, to afford the title compound (32mg).

NMR (MeOH) δ 2.31 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.13 (2H, t), 7.28 (2H, t), 7.49 (1H, d), 7.70-7.72 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 395 consistent with molecular formula $C_{21}H_{16}^{35}ClFN_4O$.

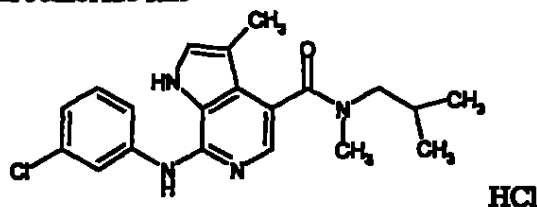
b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (4-fluoro-phenyl)-amide hydrochloride salt

Prepared in a similar manner to Example 29(b).

NMR (MeOH) δ 2.34 (3H, s), 7.11-7.73 (10H, m).

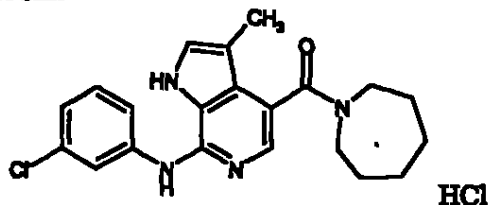
LC/MS [MH^+] 395 consistent with molecular formula $C_{21}H_{16}^{35}ClFN_4O$.

Example 33: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid isobutyl-methyl-amide hydrochloride salt



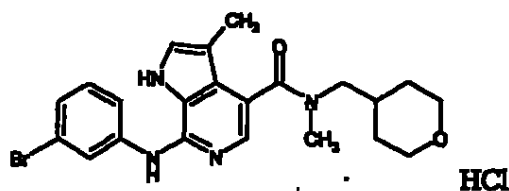
- Prepared in a similar manner to Example 1 Method 2(f) from the compound of Example 2(e) using N-methylisobutylamine (45.7mg) instead of morpholine, to afford the title compound (16mg).
 5 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.71-3.62 (15H, m), 7.29-7.83 (6H, m), 10.72 (1H, brs), 12.28 (1H, brs).
 LC/MS [MH^+] 371 consistent with molecular formula $C_{20}H_{23}^{35}ClN_4O$.

Example 34: 1-Azepan-1-yl-1-[7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-methanone hydrochloride salt

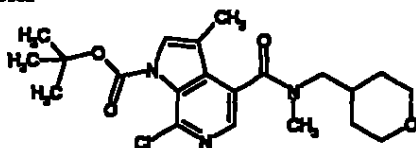


- Prepared in a similar manner to Example 1 Method 2(f) using homopiperidine (52mg) instead of morpholine except that the reaction time was extended by 24h. An extra 52mg of homopiperidine was added after the initial 16h stirring and the mixture was heated at 110°C to afford the title compound (18mg).
 15 NMR (d^6 -DMSO) δ 1.52-3.61 (15H, m), 7.33-7.73 (6H, m), 11.28 (1H, brs), 12.78 (1H, brs).
 LC/MS [MH^+] 383 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$.

Example 35: 7-(3-Bromo-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt



- (a) 7-Chloro-3-methyl-4-[methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-1-carboxylic acid dimethyl-ethyl ester



- Prepared in a similar manner to Example 11 (b) using methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amine hydrochloride (280mg) instead of morpholine to give the title compound as a yellow oil (540mg).
 25 LC/MS [MH^+] 422 consistent with molecular formula $C_{21}H_{31}^{35}ClN_4O_4$

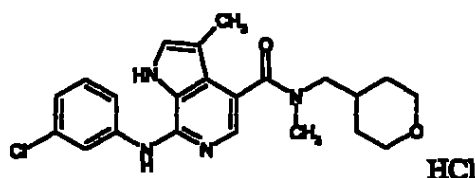
(b) 7-(3-Bromo-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt

5 Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 7-chloro-3-methyl-4-[methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid dimethyl-ethyl ester (120mg) and 3-bromoaniline. Purified by Biotage chromatography over silica gel eluting with ethyl acetate rather than trituration with diethyl ether. The salt formation was as Example 4 (d) to afford the title compound (66mg).

10 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.94 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.42 (1H, brs), 1.62 (1H, d), 1.85-2.04 (1H, m), 2.11 (3H, d), 2.87-3.04 (3H, d), 3.20 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.73-3.90 (2H, m), 7.38-7.57 (4H, m), 7.74-7.85 (2H, d), 11.15 (1H, brs), 12.65 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 459 consistent with molecular formula $C_{22}H_{25}^{81}BrN_4O_2$

15 **Example 36: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt**

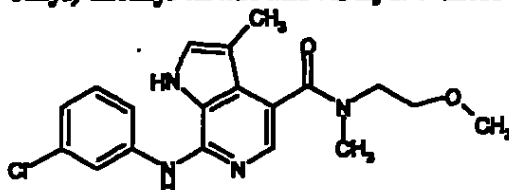


20 Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 7-chloro-3-methyl-4-[methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid dimethyl-ethyl ester (120mg) and 3-chloroaniline instead of 3-bromoaniline. Purified by Biotage chromatography over silica gel eluting with ethyl acetate rather than trituration with diethyl ether. The salt formation was as Example 4 (d) to afford the title compound (70mg).

25 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.92 (1H, m), 1.33 (1H, m), 1.42 (1H, brs), 1.62 (1H, d), 1.85-2.04 (1H, m), 2.11 (3H, d), 2.87-3.04 (3H, d), 3.20 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.73-3.90 (2H, m), 7.28 (1H, brs), 7.42-7.56 (3H, m), 7.67-7.83 (2H, d), 10.80 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 413 consistent with molecular formula $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O_2$

30 **Example 37a) and 37b): 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-methyl-amide and its hydrochloride salt**



35 a) Prepared in a similar manner to Example 29(a) using (2-methoxy-ethyl)-methyl-amine (45.7mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride, to afford 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-methyl-amide (36mg).

75

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.99-4.11 (13H, m), 6.97 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.62 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.97 (1H, s), 11.12 (1H, brs).

LC/MS $[MH^+]$ 373 consistent with molecular formula $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

- 5 b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-methyl-amide hydrochloride salt

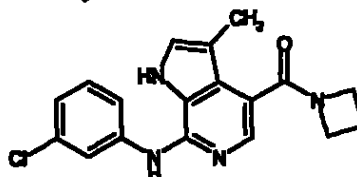
Prepared in a similar manner to Example 29(b).

NMR (MeOH) δ 1.90-4.60 (13H, m), 7.13-8.10 (6H, m).

LC/MS $[MH^+]$ 373 consistent with molecular formula $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

10

Example 38: 1-Azetidin-1-yl-1-[7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-methanone



Prepared in a similar manner to Example 29(a) using azetidine (29.9mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride except that the reaction time was extended by 24h. An extra 52mg of azetidine was added after the initial 16h stirring and the mixture heated at 110°C to afford the title compound (20mg).

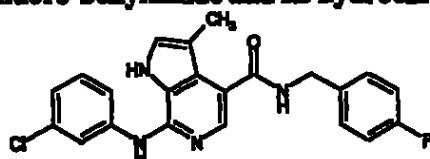
15

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.38 (3H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 3.16 (2H, t), 3.32 (2H, t), 6.05 (1H, d), 6.35 (2H, t), 6.56, (1H, d), 6.85, (1H, s), 7.03 (1H, d).

20

LC/MS $[MH^+]$ 341 consistent with molecular formula $C_{19}H_{17}^{35}ClN_4O$.

Example 39a and 39b: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid 4-fluoro-benzylamide and its hydrochloride salt



25

a) Prepared in a similar manner to Example 29(a) using 4-fluoro-benzylamine (65.6mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride, to afford 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid 4-fluoro-benzylamide (74mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.17 (3H, s), 4.47 (2H, d), 6.96 (1H, d), 7.15-7.32 (6H, m), 7.81 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.83 (1H, t), 9.67 (1H, s), 11.88 (1H, s).

30

LC/MS $[MH^+]$ 409 consistent with molecular formula $C_{22}H_{19}^{35}ClFN_4O$

b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid 4-fluoro-benzylamide hydrochloride salt

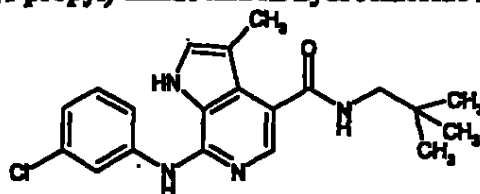
35

Prepared in a similar manner to Example 29(b).

NMR (MeOH) δ 2.23 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.06-7.69 (10H, m).

LC/MS $[MH^+]$ 409 consistent with molecular formula $C_{22}H_{18}^{35}ClFN_4O$

Example 40a and 40b: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (2,2-dimethyl-propyl)-amide and its hydrochloride salt



5

a) Prepared in a similar manner to Example 29(a), using neopentylamine hydrochloride (45.7mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride, to afford 7-(3-chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (2,2-dimethyl-propyl)-amide (64mg).

10 NMR (d^6 -DMSO) δ 0.94 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.11 (2H, d), 6.93 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.34, 1H, s), 7.69 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.22 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.34 (1H, s), 11.51 (1H, s).

LC/MS $[MH^+]$ 371 consistent with molecular formula $C_{20}H_{23}^{35}ClN_4O$.

b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (2,2-dimethyl-propyl)-amide hydrochloride salt

15

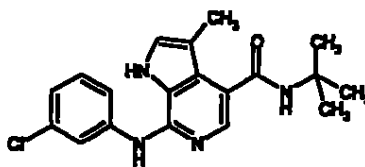
Prepared in a similar manner to Example 29(b).

NMR (MeOH) δ 1.009 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.25 (2H, d), 7.39-7.71 (6H, m), 8.63, (1H, t).

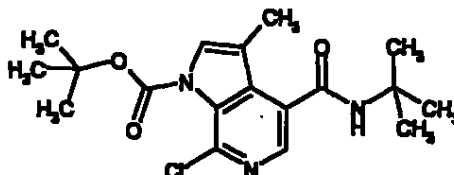
LC/MS $[MH^+]$ 371 consistent with molecular formula $C_{20}H_{23}^{35}ClN_4O$.

20

Example 41: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid *tert*-butylamide



25 (a) 4-*tert*-Butylcarbamoyl-7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Prepared in a similar manner to Example 11 (b) using butylamine (203ul) instead of morpholine.

Purified by Biotage chromatography over silica gel loading with dichloromethane and eluting with 10% ethyl acetate / hexane then 20% ethyl acetate / hexane to give the title compound as a white foam (203mg).

30

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (9H, s), 1.60 (9H, s), 2.20 (3H, s), 7.81 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, s).

LC/MS $[MH^+]$ 366 consistent with molecular formula $C_{18}H_{24}^{35}ClN_3O_3$

77

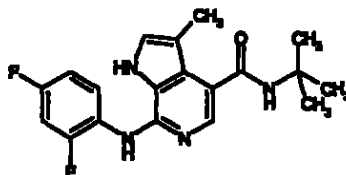
(b) 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid *tert*-butylamide

Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 4-*tert*-butylcarbamoyl-7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (68mg) and using 3-chloroaniline (39ul) instead of 3-bromoaniline. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether to give the title compound (34mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (9H, s), 2.23 (3H, s), 6.95 (1H, dd), 7.32 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.78 (2H, d), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 357 consistent with molecular formula $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O$

Example 42: 7-(2,4-Difluoro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid *tert*-butylamide

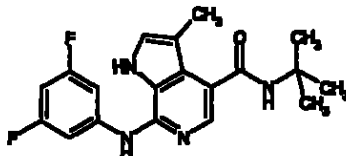


Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 4-*tert*-butylcarbamoyl-7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (68mg) and using 2,4-difluoroaniline (38ul) instead of 3-bromoaniline. Isolated by trituration with methanol rather than trituration with diethyl ether to give the title compound (28mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.38 (9H, s), 2.23 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.35 (1H, s), 11.30 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 359 consistent with molecular formula $C_{19}H_{20}F_2N_4O$

Example 43: 7-(3,5-Difluoro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid *tert*-butylamide



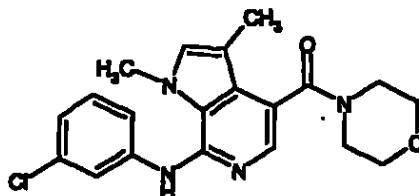
Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 4-*tert*-butylcarbamoyl-7-chloro-3-methyl-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (68mg) and using 3,5-difluoroaniline (38ul) instead of 3-bromoaniline. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether to give the title compound (28mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 1.39 (9H, s), 2.23 (3H, s), 6.70 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, s), 9.25 (1H, s), 11.10 (1H, s).

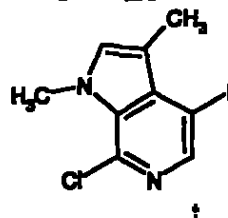
LC/MS [MH^+] 359 consistent with molecular formula $C_{19}H_{20}F_2N_4O$

Example 44d and 44e: 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone and its hydrochloride salt

76



(a) 7-Chloro-4-iodo-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine



5

To a solution of 7-chloro-4-iodo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (2g) in dry tetrahydrofuran (100ml) at 0°C under argon was added portionwise sodium hydride (60% dispersed in mineral oil 603mg). After addition the ice-bath was removed and the solution stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was re-cooled to 0°C and a solution of methyl iodide (3.41ml) in dry

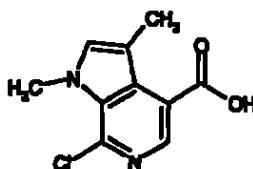
10

tetrahydrofuran (40ml) was added dropwise. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate (200ml) and water (100ml). Washed with water (2 x 100ml, pH7) then dried (MgSO₄), filtered and evaporated to an orange / yellow solid. The solid was stirred in hexane for 2h then filtered off and dried to give the title compound (1.19g).

15

NMR (d⁶-DMSO) δ 2.43 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.54 (1H, d), 8.11 (1H, s).
LC/MS [MH⁺] 307 consistent with molecular formula C₉H₈³⁵ClIN₂

(b) 7-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid



20

To a solution of 7-chloro-4-iodo-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (1.19g) in dry tetrahydrofuran (30ml) at room temperature under an atmosphere of argon, was added 4A molecular sieves. Stirred for 15 minutes then cooled to -40 °C (internal temperature). Then added dropwise was a

25

solution of isopropylmagnesium chloride (2M in tetrahydrofuran, 4.1ml) and the solution stirred at -40 °C for 5 minutes. The solution was saturated with a stream of carbon dioxide gas (passed through Drierite) and then diluted with ethyl acetate (50ml). The organic was extracted 1N sodium hydroxide solution (2 x 100ml). The combined aqueous was then acidified to pH1 with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (2 x 100ml). The combined extracts were washed

30

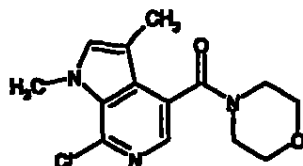
with brine (2 x 100ml) then dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as an off-white solid (738mg).

NMR (d⁶-DMSO) δ 2.30 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.57 (1H, d), 8.23 (1H, s), 13.2 (1H, brs).

79

LC/MS $[MH^+]$ 225 consistent with molecular formula $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$

(c) 1-[7-Chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone



- 5 Prepared in a similar manner to Example 11 (b) using 7-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid (730mg) except that the title compound was purified by trituration with diethyl ether to give the title compound as a white solid (463mg).
NMR (d_6 -DMSO) δ 2.12 (3H, s), 3.10 (2H, brd), 3.45 (2H, brd), 3.67 (3H, brs), 3.75 (1H, db), 4.08 (3H, s), 7.50 (1H, d), 7.78 (1H, s).

- 10 LC/MS $[MH^+]$ 294 consistent with molecular formula $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O_2$

(d) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone

- 15 Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 1-(7-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone (100mg) and using 3-chloroaniline (72 μ l) instead of 3-bromoaniline. Isolated by MDAP rather than trituration with diethyl ether to give 1-[7-(3-chloro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (69mg).
NMR (d_6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.16-3.67 (8H, bq), 4.02 (3H, s), 6.88 (1H, dd), 7.26 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.49 (1H, s).

- 20 LC/MS $[MH^+]$ 385 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

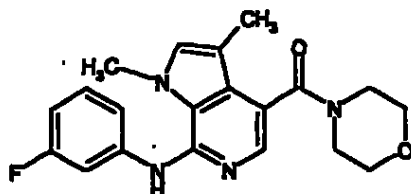
e) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

- 25 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (55mg) was dissolved in warm ethanol (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated, triturated with diethyl ether and filtered off then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (54mg).

- 30 NMR (d_6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.67 (8H, bq), 4.14 (3H, s), 7.19 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 9.80 (1H, brs).

LC/MS $[MH^+]$ 385 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

Example 45a and 45b: 1-[7-(3-Fluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 1-(7-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone (100mg) and using 3-fluoroaniline (130ul) instead of 3-bromoaniline and heating for 15 rather than 30 minutes to give 1-[7-(3-fluorophenylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (89mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.22 (2H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.67 (4H, brs), 4.02 (3H, s), 6.65 (1H, dt), 7.13 (1H, dd), 7.24 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 369 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}FN_4O_2$

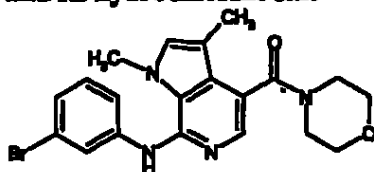
b) 1-[7-(3-Fluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

1-[7-(3-Fluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (73mg) was dissolved in warm ethanol (12ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated, triturated with diethyl ether and filtered off then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (65mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.70 (8H, brt), 4.14 (3H, s), 6.96 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.29 (1H, dt), 7.45 (1H, q), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.90 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 369 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}FN_4O_2$

Example 46a and 46b: 1-[7-(3-Bromo-phenylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 1-(7-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone (100mg) and 3-bromoaniline (74ul) to give 1-[7-(3-bromo-phenylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (93mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.25 (2H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.67 (4H, brs), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.27 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.61 (2H, t), 8.47 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 429 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{79}BrN_4O_2$

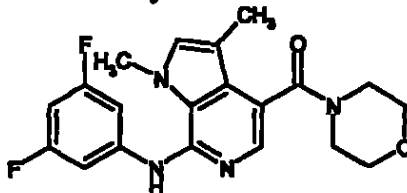
b) 1-[7-(3-Bromo-phenylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

1-[7-(3-Bromo-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (78mg) was dissolved in warm ethanol (12ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops) The mixture was evaporated, triturated with diethyl ether and filtered off then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (65mg).

5 NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.70 (8H, brt), 4.15 (3H, s), 7.40 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.74 (1H, s), 9.90 (1H, brs).

LC/MS [MH^+] 369 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}BrN_4O_2$

10 **Example 47a and 47b: 1-[7-(3,5-Difluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone and its hydrochloride salt**



15 a) Prepared in a similar manner to Example 4(d) from 1-(7-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-yl)-1-morpholin-4-yl-methanone (100mg) and using 3,5-difluoroaniline (88mg) instead of 3-bromoaniline and heating for 15 rather than 30 minutes to give 1-[7-(3,5-difluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (33mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.25 (2H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.67 (4H, brs), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, m), 7.05 (2H, dd), 7.30 (1H, d), 7.67 (1H, s), 8.76 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 387 consistent with molecular formula $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$

20

b) 1-[7-(3,5-Difluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

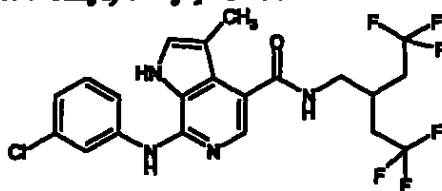
25 1-[7-(3,5-Difluoro-phenylamino)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone (24mg) was dissolved in warm ethanol (5ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops) The mixture was evaporated, triturated with diethyl ether and filtered off then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (20mg).

NMR (d^6 -DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.25-3.70 (8H, brt), 4.11 (3H, s), 6.87 (1H, t), 7.10 (2H, t), 7.75 (2H, d), 10.00 (1H, brs).

30

LC/MS [MH^+] 387 consistent with molecular formula $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$

Example 48: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-4-carboxylic acid [4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-butyl]-amide



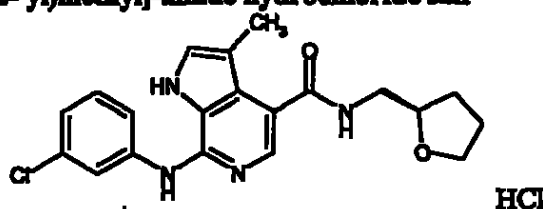
35

Prepared in a similar manner to Example 29(a) using bis (2,2,2-trifluoroethyl)amine (110mg) instead of thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride, to afford the title compound (5mg).

NMR (d_6 -DMSO) δ 2.38 (3H, s), 3.32 (7H, s), 7.10 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.91 (1H, s).

5

Example 49: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid [(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-amide hydrochloride salt



Prepared in a similar manner to Example 1 Method 2(f) using (R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methylamine (53.0mg) instead of morpholine, to afford the title compound (18mg).

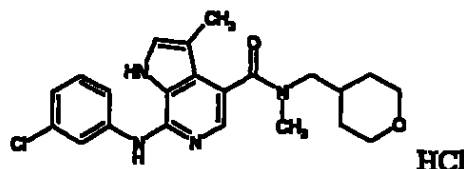
10

NMR (d_6 -DMSO) δ 1.62-1.93 (4H, m), 2.23 (3H, s), 3.32-4.01 (5H, m), 7.00-8.54 (9H, m).

LC/MS $[MH^+]$ 385 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

Example 50: 7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt

15



A solution of 7-chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100mg) in NMP (1ml) and 3-chloro-N-methyl aniline (0.5ml) was heated under microwave conditions at 180°C for 10h. Purified by Biotage

20

chromatography over silica gel loading the reaction mixture directly onto the column and eluting with hexane then 2-5% methanol/dichloromethane. Further purified by Biotage chromatography over silica gel eluting with 3% methanol/dichloromethane. The hydrochloride salt was formed by dissolving in dichloromethane followed by treatment with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). Evaporated to give the title compound as an off-white solid (31mg).

25

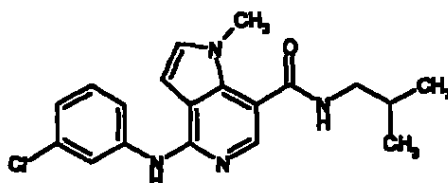
NMR (d_6 -DMSO) δ 1.25 (2H, m), 1.65 (2H, dd), 1.81 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.20 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.61 (3H, s), 3.87 (2H, dd), 7.00 (1H, d), 7.23 (2H, t), 7.38 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.69 (1H, t), 11.35 (1H, s).

LC/MS $[MH^+]$ 413 consistent with molecular formula $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O_2$

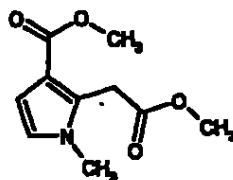
30

Example 51h and 51i: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid isobutyl-amide and its hydrochloride salt

4385



a) 2-Methoxycarbonylmethyl-1-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester



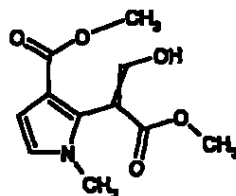
5

2-Carboxymethyl-1-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (17.67g) prepared as described by Bottaccio, Giorgio; Campolmi, Stefano; Carletti, Vittorio; Marchi, Marcello. EP105664, para-toluenesulfonic acid (9.17g) and methanol (250ml) were refluxed under argon for 48 hours. The solvent was evaporated and the residue washed with ethanol to yield the title compound as a white solid (15.75g)

10

NMR (d^6 -DMSO) δ 3.55 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.37 (1H, d), 6.77 (1H, d).

b) 2-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-vinyl)-1-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester



15

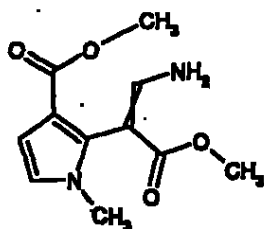
2-Methoxycarbonylmethyl-1-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester (5.7g) in dry tetrahydrofuran (100ml) was stirred at room temperature under argon. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 7.13g) was added portionwise followed by methyl formate (2.5ml) and the mixture was left to stir overnight. The reaction was cooled in ice and quenched by the addition of the minimum amount of methanol. The solution was again cooled and acidified to pH1 with aqueous 5N hydrochloric acid. The reaction was diluted with ethyl acetate and water, the aqueous separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were then washed with brine, dried ($MgSO_4$) and filtered. The solvent was evaporated to yield an oil consisting of two layers. The top layer was discarded and the lower layer solidified on standing to give the crude title compound as a brown solid (8.62g).

20

25

LC/MS $[M+Na]$ 262 consistent with isomers of molecular formula $C_{11}H_{13}NO_5$.

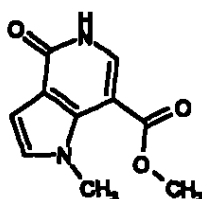
c) 2-(2-Amino-1-methoxycarbonyl-vinyl)-1-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester



2-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-vinyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester (12.46g), ammonium acetate (20.09g) and methanol (200ml) were refluxed under argon for 5 hours. After cooling the solvent was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate and washed with water, the aqueous was separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organics were washed with saturated brine solution and the organic layer was dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was then taken up in the minimum amount of ethyl acetate and a precipitate formed which was filtered off to yield the title compound as an off-white solid (3.3g). The filtrate was evaporated to yield the title compound as a brown solid (6.36g). Both were taken through without further purification.

LC/MS [M+Na]⁺ 261 consistent with isomers of molecular formula C₁₁H₁₄N₂O₄.

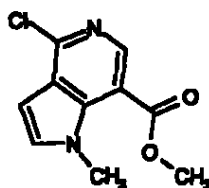
d) 1-Methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester



A mixture of 2-(2-amino-1-methoxycarbonyl-vinyl)-1-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester (3.3g), sodium *tert*-butoxide (0.267g) and dimethylformamide (22ml) was split equally between 2x20ml sealed vessels and irradiated with microwaves at 160°C for 5 minutes. The cooled solutions were combined and added slowly to ice water and stirred for 10 minutes. A precipitate formed which was filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (1.12g). The aqueous filtrate was extracted three times with ethyl acetate and the combined organics were washed with saturated brine solution. The dried (Na₂SO₄) organic layer was evaporated to yield a yellow oil which was triturated with warm isopropyl alcohol to yield the title compound as a white solid (0.66g). Total product weight (1.78g).

LC/MS [MH]⁺ 207 consistent with molecular formula C₁₀H₁₀N₂O₃.

e) 4-Chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester

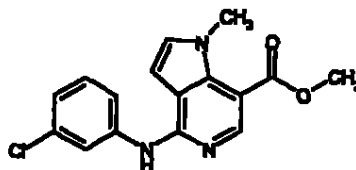


1-Methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester (1.25g) and phenyl dichlorophosphate (12ml) were heated at 180°C under argon for 30 minutes. The reaction was

allowed to cool at which point a precipitate formed. This was filtered off and washed with diethyl ether to yield the title compound as a grey solid (1.2g).

LC/MS $[MH^+]$ 225 consistent with molecular formula $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$.

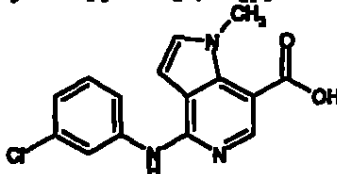
5 f) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester



10 4-Chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester (1.04g), 3-chloroaniline (0.97ml) and methanesulfonic acid (0.60ml) in 1,4-dioxan (10ml) were irradiated at 180°C for 30 minutes with microwaves. The solid mass obtained was dissolved in methanol and the solvent evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water followed by saturated brine solution then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to yield a brown oil (1.6g). The brown oil was purified by column chromatography on a Biotage® 40M column eluting in 20% ethyl acetate/*iso*-hexane, to give the title compound as an off-white solid (0.62g).

15 LC/MS $[MH^+]$ 316 consistent with molecular formula $C_{16}H_{14}^{35}ClN_3O_2$.

g) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid



20 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester (0.6g) and 2N sodium hydroxide (2ml) in methanol were irradiated at 120°C for 3 minutes with microwaves. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with dilute citric acid solution and saturated brine solution then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to yield the title compound as an off-white solid (0.48g).

25 LC/MS $[MH^+]$ 302 consistent with molecular formula $C_{15}H_{12}^{35}ClN_3O_2$.

h) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid isobutyl-amide

30 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (100mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (127mg), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (89mg), *iso*-butylamine (67ul) and N-ethylmorpholine (85ul) in dimethylformamide (2ml) were stirred under argon over 72 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed three times with water and once with saturated brine solution then dried ($MgSO_4$) and evaporated to yield a brown solid (140mg). This was purified on MDAP to yield the title compound as a white solid (86mg).

35 LC/MS $[MH^+]$ 357 consistent with molecular formula $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O$.

i) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid isobutyl-amide hydrochloride

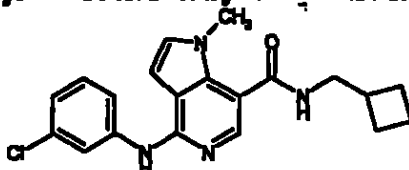
5. 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid isobutyl-amide (60mg) was dissolved in ethylacetate and a few drops of 1.0M hydrochloric in diethyl ether added and the solvent evaporated to yield the title compound as a white solid (60mg).

¹H-NMR (MeOD) δ 1.00 (6H, d), 1.92-2.00 (1H, m), 3.23 (2H, d), 3.86 (3H, s), 6.92 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.76 (2H, d).

LC/MS [MH⁺] 357 consistent with molecular formula C₁₉H₂₁³⁵CIN₄O.

10

Example 52a and 52b : 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide and its hydrochloride salt



- 15 a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using cyclobutylmethylamine hydrochloride to yield 4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide as a white solid (79mg).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵CIN₄O.

- 20 b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide hydrochloride

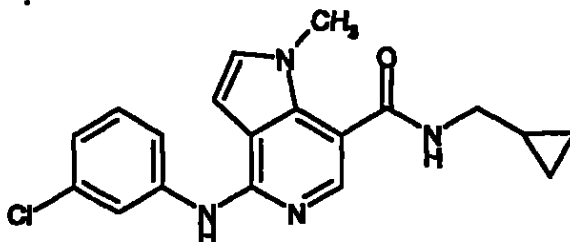
Prepared in a similar manner to Example 51(i) to yield the title compound as a white solid (60mg).

- 25 ¹H-NMR (MeOD) 1.80-1.87 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.11-2.16 (2H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 3.43 (2H, d), 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, d), 7.35-7.52 (4H, m), 7.60-7.62 (2H, m).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵CIN₄O.

Example 53a and 53b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid cyclopropylmethyl amide and its hydrochloride salt

30



- 35 a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using aminomethylcyclopropane to yield 4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid cyclopropylmethyl amide as a white solid (70mg).

LC/MS [MH⁺] 355 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid
cyclopropylmethyl amide hydrochloride

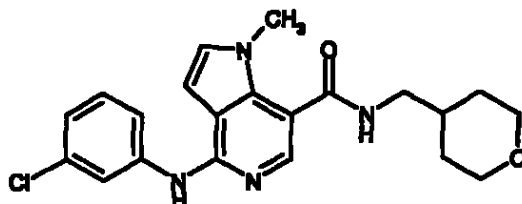
5

Prepared in a similar manner to Example 51(i), to yield the title compound as a white solid (44mg).

¹H-NMR (DMSO) δ 0.25-0.28 (2H, m), 0.45-0.48 (2H, m), 1.04-1.08 (1H, m), 3.16 (2H, d), 3.84 (3H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, t), 7.72-7.73 (1H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.88 (1H, brs).

10 LC/MS [MH⁺] 355 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

Example 54a and 54b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide and its hydrochloride salt



15

a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using 4-aminomethyltetrahydropyran hydrochloride and purified by trituration with dichloromethane to yield 4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide as a white solid (56mg).

20

LC/MS [MH⁺] 397 consistent with molecular formula C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂.

b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride

25

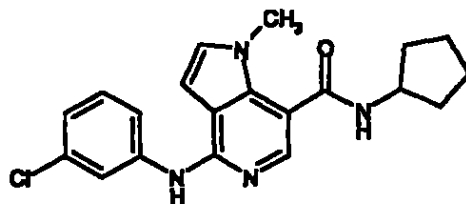
Prepared in a similar manner to Example 51(i) except that the solvent used was methanol to yield the title compound as a white solid (61mg).

¹H-NMR (MeOD) δ 1.29-1.42 (2H, m), 1.71-1.74 (2H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 3.3-3.34 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, t), 3.93-3.98 (5H, m), 7.09 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.47-7.49 (2H, m), 7.54-7.59 (3H, m).

30

LC/MS [MH⁺] 397 consistent with molecular formula C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂.

Example 55a and 55 b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclopentylamide and its hydrochloride salt



35

8A

a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using cyclopentylamine and purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 20%-70% gradient of ethyl acetate/n-hexane over 20 minutes to yield 4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclopentylamide as a pale orange solid (90mg).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

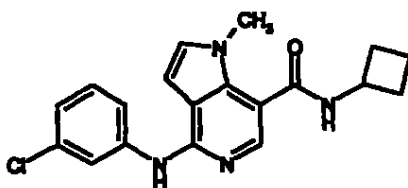
b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclopentylamide hydrochloride

Prepared in a similar manner to Example 51(i), to yield the title compound as a white solid (95mg).

¹H-NMR (MeOD) δ 1.59-1.67 (4H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.32-4.35 (1H, m), 7.01-7.02 (1H, d), 7.32-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.42-7.50 (2H, m), 7.60-7.62 (2H, m).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

Example 56a and 56b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylamide



a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using cyclobutylamine and purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 20%-70% gradient of ethyl acetate/n-hexane over 20 minutes to yield 4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylamide as a off-white solid (73mg).

LC/MS [MH⁺] 355 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

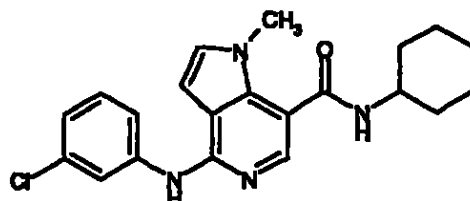
b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylamide hydrochloride

Prepared in a similar manner to Example 51(i) to yield the title compound as a white solid (89mg).

¹H-NMR (MeOD) δ 1.78-1.86 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.48-4.52 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.40-7.42 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.49-7.59 (3H, m).

LC/MS [MH⁺] 355 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

Example 57a and 57b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclohexylamide and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using cyclohexyl amine to yield the title compound as a white solid (73mg)

LC/MS [MH⁺] 383 consistent with molecular formula C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O.

5

b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclohexylamide hydrochloride

Prepared in a similar manner to Example 51(i) except that the solvent used was methanol to yield the title compound as a white solid (90mg).

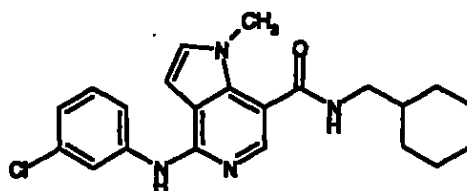
10

¹H-NMR (MeOD) δ 1.19-1.45 (5H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.07 (1H, d), 7.40-7.42 (1H, m), 7.47-7.57 (5H, m).

LC/MS [MH⁺] 381 consistent with molecular formula C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O.

15

Example 58a and 58b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclohexylmethylamine and its hydrochloride salt



Prepared in a similar manner Example 51(h), using cyclohexylmethylamine and purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 0% to 50% gradient of ethyl acetate/n-hexane over 20 mins to yield the title compound as a white solid (84mg)

20

LC/MS [MH⁺] 395 consistent with molecular formula C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O.

b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclohexylmethylamine hydrochloride

25

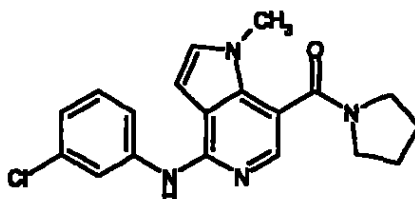
Prepared in a similar manner to Example 51(i), to yield the title compound as a white solid (93mg).

¹H-NMR (MeOD) δ 1.02-1.08 (2H, m), 1.22-1.32 (3H, m), 1.63-1.85 (6H, m), 3.25 (2H, d), 3.90 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.43-7.50 (2H, m), 7.63 (2H, s).

30

LC/MS [MH⁺] 397 consistent with molecular formula C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O.

Example 59a and 59b: 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 51(h), using pyrrolidine and purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 30%-80% gradient of ethyl acetate/n-hexane over 20 minutes to yield 1-[4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone as a white solid (89mg).

LC/MS [MH⁺] 355 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵CIN₄O.

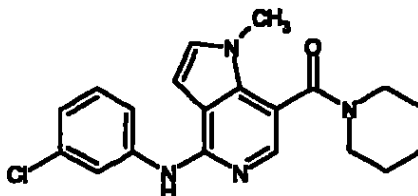
b): 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone hydrochloride

Prepared in a similar manner to Example 51i except that the solvent used was methanol to yield the title compound as a white solid (78mg).

¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ 1.96-2.06 (4H, m), 3.42 (2H, t), 3.67 (2H, t), 3.85 (3H, s), 7.08 (1H, d), 7.42-7.44 (1H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.56-7.59 (3H, m).

LC/MS [MH⁺] 353 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵CIN₄O.

Example 60a and 60b: 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone and its hydrochloride salt



a) Prepared in a similar manner to Example 51(h) using piperidine and purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 50%-100% gradient of ethyl acetate/n-hexane over 20 minutes to yield 1-[4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone as a white solid (89mg).

LC/MS [MH⁺] 369 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵CIN₄O.

b) 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone hydrochloride

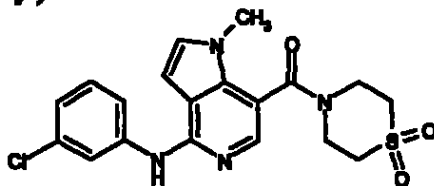
Prepared in a similar manner to Example 51(i), except that the solvent used was methanol to yield the title compound as a white solid (92mg).

¹H-NMR (MeOD) δ 1.56-1.59 (2H, m), 1.72-1.78 (4H, m), 3.44-3.48 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87-3.91 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.42-7.44 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.48-7.50 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m).

LC/MS [MH⁺] 367 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵CIN₄O.

91

Example 61a and 61b: 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-(1,1-dioxo-1H-thiomorpholin-4-yl)-methanone



- 5 a) Prepared in a similar manner to Example 51(h) and purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 30%-80% gradient of ethyl acetate/n-hexane over 20 minutes to yield 1-[4-(3-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-(1,1-dioxo-1H-thiomorpholin-4-yl)-methanone as a white solid (78mg).

LC/MS [MH⁺] 417 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

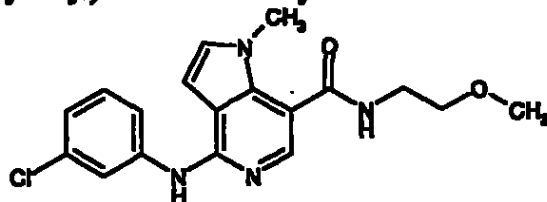
- 10 b) 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-1-(1,1-dioxo-1H-thiomorpholin-4-yl)-methanone hydrochloride

Prepared in a similar manner to Example 51(i) except that the solvent used was methanol to yield the title compound as a white solid (65mg).

- 15 ¹H-NMR (MeOD) δ 3.05-3.08 (1H, m), 3.30-3.32 (2H+MeOH, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, m), 4.01-4.03 (1H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.42-7.44 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.73 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 417 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

- 20 **Example 62a and 62b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-amide and its hydrochloride salt**



- 25 a) Prepared in a similar manner to Example 51(h) using 2-methoxyethylamine and attempted purification by column chromatography on Flashmaster II eluting with a gradient of 30%-80% ethyl acetate/n-hexane over 20 mins followed by 80%-100% over a further 5 mins however this failed to purify the compound. Purification on MDAP however yielded the title compound as a colourless gum (138mg).

LC/MS [MH⁺] 359 consistent with molecular formula C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂.

- 30 b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-amide hydrochloride

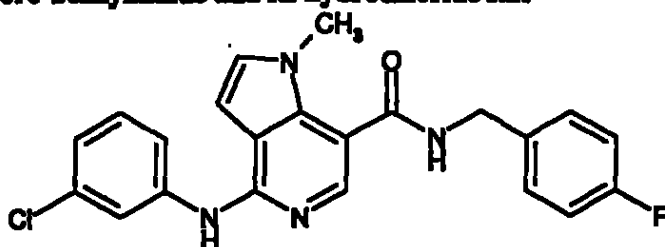
Prepared in a similar manner to Example 51(i) except that the solvent used was methanol to yield the title compound as a white solid (66mg).

- 35 ¹H-NMR (DMSO) δ 3.29 (3H, s), 3.35-3.60 (4H+MeOH, m), 3.85 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=4Hz), 7.41-7.65 (6H, m), 8.96 (1H, broad s), 11.11 (1H, broad s).

97
92

LC/MS [MH^+] 359 consistent with molecular formula $C_{18}H_{19}^{35}ClN_4O_2$.

Example 63a and 63b: 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid-4-fluoro-benzylamide and its hydrochloride salt



5

a) Prepared in a similar manner to Example 51(h) and purified on MDAP to yield the title compound as a white solid (33mg).

LC/MS [MH^+] 409 consistent with molecular formula $C_{22}H_{18}^{35}ClFN_4O$.

10

b) 4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid-4-fluoro-benzylamide hydrochloride

Prepared in a similar manner to Example 51(i) except that the solvent used was 1:1 dichloromethane/methanol to yield the title compound as a white solid (28mg).

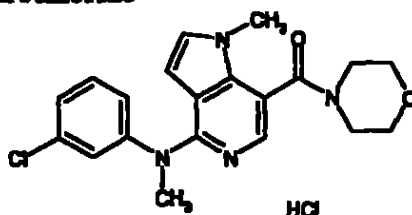
15

^1H -NMR (DMSO) δ 3.77 (3H, s), 4.48 (2H, d, $J=6Hz$), 7.17-7.21 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.38-7.50 (4H, m), 7.53-7.72 (4H, m), 9.49 (1H, broad s), 11.21 (1H, broad s).

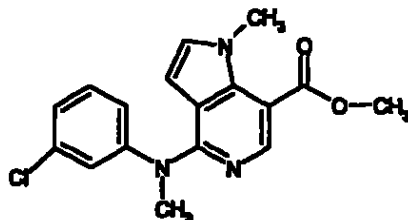
LC/MS [MH^+] 409 consistent with molecular formula $C_{22}H_{18}^{35}ClFN_4O$.

20

Example 64: 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-yl]-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride



a) 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester

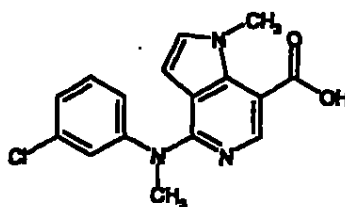


25

To a solution of 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester (0.5g) in 1,4-dioxane (5ml) was added 3-chloro-N-methyl aniline (0.629g) and methanesulfonic acid (0.289ml). The mixture was irradiated under microwave conditions at 180°C for 30min. 1,4-dioxane was removed in vacuo and the residue purified by MDAP to give the title compound (350mg).

LC/MS [MH⁺] 330 consistent with molecular formula C₁₇H₁₆³⁵ClN₃O₂

b) 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid.



5

To a solution of 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester (350mg) in methanol (20ml), was added aqueous 2M sodium hydroxide solution (2ml) and the mixture was heated to reflux for 4 hours. The methanol was removed under vacuo and the residue was taken up into water (50ml) and acidified to pH1 using aqueous 2M

10

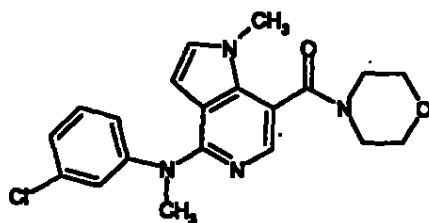
hydrochloric acid. Solid sodium chloride was added to saturate the aqueous phase, the solution was extracted with tetrahydrofuran (2x50ml). The tetrahydrofuran layers were combined and evaporated under vacuo to give the title compound (332mg)

LC/MS [MH⁺] 316 consistent with molecular formula C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂

NMR (d⁶-DMSO) δ 3.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.11 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.37-7.40 (1H, m), 7.43-7.60 (3H, m), 8.27 (1H, s), 13.00-13.80 (1H, acid proton broad peak)

15

c) 4-[[[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-morpholin-4-yl]-methanone hydrochloride



20

HCl

To a solution of 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (50mg), in dimethylformamide (1ml) was added 1[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (35mg), 1-hydroxybenzotriazole (26mg), N-ethylmorpholine (250μl), and morpholine (30μl). The mixture was stirred at room temperature overnight. The dimethylformamide was evaporated and the residue was purified by MDAP to give the title compound. This was treated with 4M HCl in dioxane and then freeze dried to give the hydrochloride (23mg).

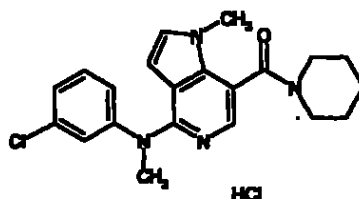
25

LC/MS [MH⁺] 385 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁N₄³⁵ClO₂

NMR (MeOD) δ 3.49-3.88 (14H, m), 5.37 (1H, d), 6.93(1H, d), 7.10-7.31 (3H, m), 7.34(1H, t), 7.81 (1H, s).

30

Example 65: 4-[[[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl]-piperidin-1-yl]-methanone hydrochloride

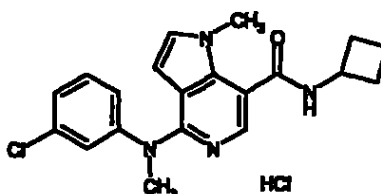
93
94

Prepared in a similar manner to Example 64 (c) using 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (50mg) and piperidine (32ul) to give the title compound (31mg).

LC/MS [MH^+] 383 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$

NMR (MeOD) δ 1.56-1.58 (2H, m), 1.72-1.78 (4H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.70 (4H, m), 3.76-3.91 (1H, m), 5.39-5.40 (1H, d), 6.97-6.98 (1H, d), 7.13-7.23 (3H, m), 7.33-7.35 (1H, t), 7.77 (1H, s).

Example 66: 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylamide hydrochloride

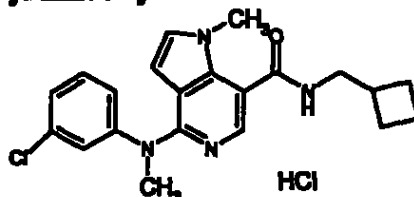


Prepared in a similar manner to Example 64 (c) using 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (50mg) and cyclobutylamine (27ul) to give the title compound (38mg).

LC/MS [MH^+] 369 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O$

NMR (MeOD) δ 1.80-1.83 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.38-2.41 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.50-4.54 (1H, m), 5.41-5.42 (1H, d), 6.96-6.97 (1H, d), 7.12-7.23 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, t), 7.92 (1H, s).

Example 67: 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid cyclobutylmethyl amide hydrochloride



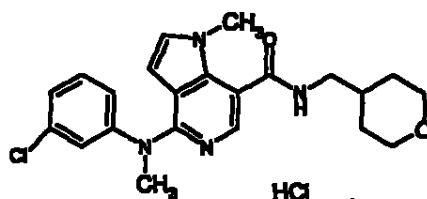
Prepared in a similar manner to Example 64 (c) using 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (50mg) and cyclobutylmethyl amine (27ul) to give the title compound (38mg).

LC/MS [MH^+] 383 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$

9A
95

NMR (MeOD) δ 1.81-1.95(4H, m), 2.11-2.15 (2H, m), 3.64-2.68 (1H, m), 3.43-3.45(2H, d), 3.54 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.41-5.42 (1H, d), 6.94-6.95 (1H, d), 7.08-7.19 (3H, m), 7.31-7.33 (1H, t), 7.94 (1H, s).

5 Example 68: 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (tetrahydropyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride

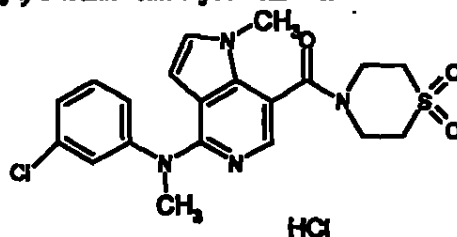


Prepared in a similar manner to Example 64 (c) using 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (50mg) and tetrahydro-pyran-4-yl-methylamine (37mg) to give the title compound (39mg).

LC/MS $[MH^+]$ 413 consistent with molecular formula $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O_2$

NMR (MeOD) δ 1.33-1.43 (2H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 1.92-1.94 (1H, m), 3.29-3.33 (2H, m + MeOH), 3.40-3.46 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.96-3.99 (2H, m), 5.41-5.42 (1H, d), 6.96-6.97 (1H, d), 7.12-7.16 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.95 (1H, s)

Example 69: 4-[(3-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-yl-(dioxo-1,6-thiomorpholin-4-yl)-methanone hydrochloride

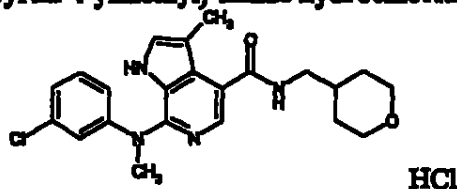


Prepared in a similar manner to Example 64 (c) using 4-[(3-chloro-phenyl)-methyl-amino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (50mg) and thiomorpholine 1,1-dioxide (43mg) to give the title compound (24mg).

LC/MS $[MH^+]$ 433 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_3S$

NMR (d_6 -DMSO) δ 3.65-3.67 (6H, m), 3.75-4.25 (4H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 5.12 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.46-7.64 (4H, m), 8.07 (1H, s)

Example 70: 7-[(3-Chloro-phenyl)(methyl)amino]-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide hydrochloride salt

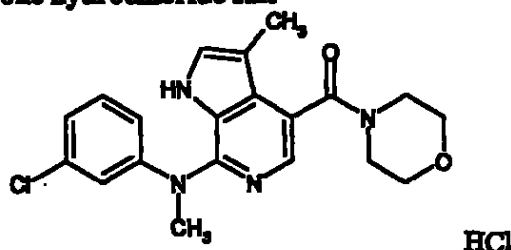


95
96

A mixture of 7-chloro-3-methyl-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100mg) and 3-chloro-N-methylaniline (0.5ml) in 1,4-dioxane (1ml) was heated under microwave conditions at 180°C for 10 hours. The reaction mixture was purified by Biotage chromatography over silica gel (40g), eluting with hexane followed by 2% methanol/dichloromethane followed by 5% methanol/dichloromethane. The residue was purified further by Biotage chromatography over silica gel (50g), eluting with 3% methanol/dichloromethane. The residue was dissolved in dichloromethane and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The solution was evaporated to afford the title compound as an off-white solid (31mg).

LC/MS [MH⁺] 413 consistent with molecular formula C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂

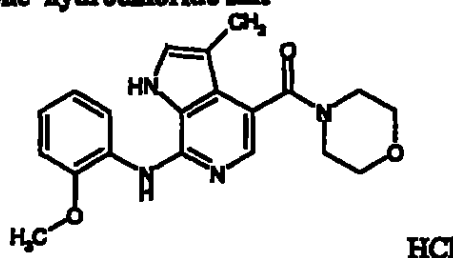
Example 71: 1-[[7-(3-Chloro-phenyl)(methyl)amino]-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt



To a solution of 3-chloro-N-methylaniline (187mg) in 1,4-dioxane (1ml) was added portionwise sodium hydride (60% dispersed in mineral oil, 53mg). When effervescence had ceased, a solution of 7-chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 1,4-dioxane (1ml) was added and the solution was heated under microwave conditions at 180°C for 1 hour. The 1,4-dioxane was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (40ml). The organic layer was then washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (25ml) and water (2 x 25ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (50g), eluting with hexane followed by 50% ethyl acetate/hexane followed by ethyl acetate. The residue was dissolved in ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The solution was evaporated to afford the title compound as a pale orange solid (9mg).

LC/MS [M-H] 383 consistent with molecular formula C₂₂H₂₁³⁵ClN₄O₂

Example 72: 1-[[7-(2-Methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt



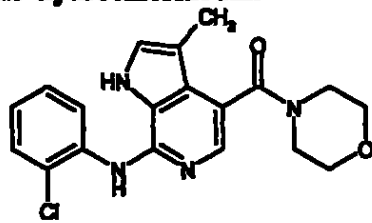
A mixture of 7-chloro-3-methyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (120mg), o-anisidine (71μl), and methanesulfonic acid (41μl) in 1,4-dioxane (2ml) was heated under microwave conditions at 180 °C for 30 minutes. The solid mass obtained was

96
d7

dissolved in methanol, transferred to a round bottom flask and evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane (40ml) and washed with 5% sodium hydrogen carbonate solution (2 x 10ml) and water (2 x 10ml). The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated to give a brown oil. The residue was purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with hexane followed by 25% ethyl acetate/hexane followed by 50% ethyl acetate/hexane. The residue was dissolved in ethyl acetate (10ml) and treated with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The resultant solid precipitate was then filtered off, sucked dry then dried at 40°C under vacuum to afford the title compound (56mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 367 consistent with molecular formula $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$

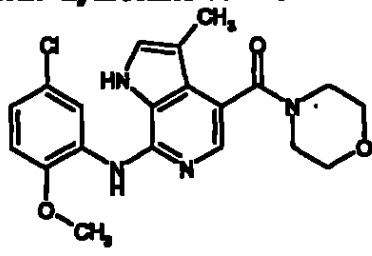
Example 73: 1-[7-(2-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt



Prepared in a similar manner to Example 72 using 2-chloroaniline heating for 1 hour. Purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with 50% ethyl acetate/hexane.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 371 consistent with molecular formula $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$

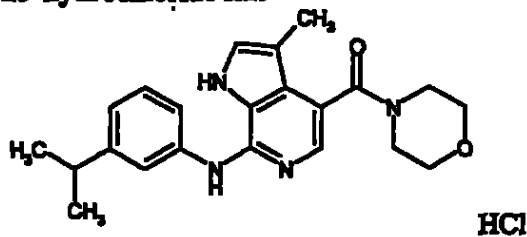
Example 74: 1-[7-(5-Chloro-2-methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt



Prepared in a similar manner to Example 72 using 5-chloro-2-methoxyaniline except that purification was by trituration with diethyl ether and the hydrochloride salt was formed by dissolving in methanol and treating with a solution of 1M hydrochloric acid in diethyl ether (10 drops). The mixture was evaporated, triturated with diethyl ether and filtered off then dried at 40°C under vacuum.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 401 consistent with molecular formula $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$

Example 75: 1-[7-(3-Isopropyl-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

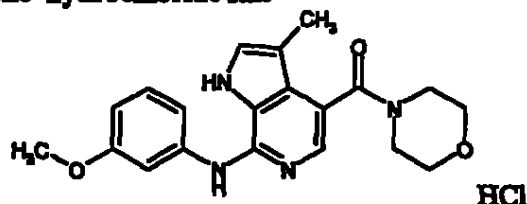


97
98

Prepared in a similar manner to Example 72 using 3-isopropylaniline. Purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with ethyl acetate.

LC/MS $[MH^+]$ 379 consistent with molecular formula $C_{22}H_{24}N_4O_2$

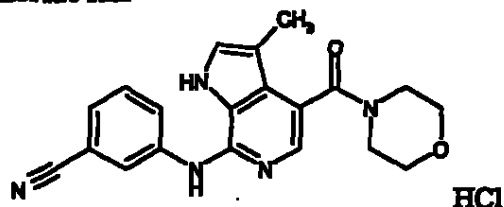
- 5 **Example 76: 1-[7-(3-Methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**



Prepared in a similar manner to Example 72 using m-anisidine heating for 1 hour. Purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with 80% ethyl acetate/hexane.

- 10 LC/MS $[MH^+]$ 367 consistent with molecular formula $C_{20}H_{22}N_4O_3$

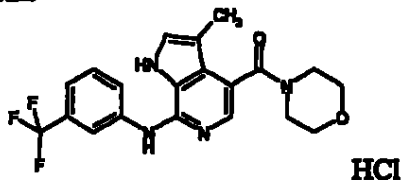
- Example 77: 1-[7-(3-Cyano-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**



- 15 Prepared in a similar manner to Example 72 using 3-cyanoaniline heating for 1 hour. Purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with 80% ethyl acetate/hexane.

LC/MS $[MH^+]$ 362 consistent with molecular formula $C_{20}H_{18}N_5O_2$

- 20 **Example 78: 1-[7-(3-Trifluoromethyl-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**

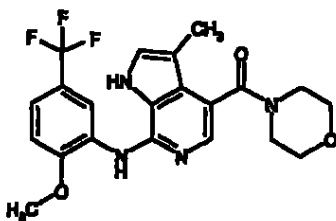


Prepared in a similar manner to Example 72 using 3-trifluoromethylaniline. Purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with 70% ethyl acetate/hexane.

LC/MS $[MH^+]$ 405 consistent with molecular formula $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$

- 25 **Example 79: 1-[7-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**

98
99

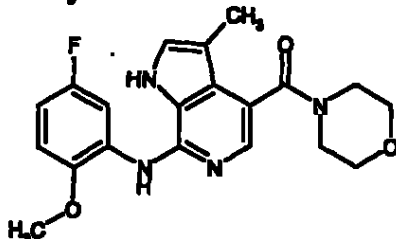


HCl

Prepared in a similar manner to Example 72 using 2-methoxy-5-trifluoromethylaniline. Purified by Biotage chromatography over silica gel (9g), eluting with 75% ethyl acetate/hexane. Salt formation similar to Example 74.

- 5 LC/MS $[MH^+]$ 435 consistent with molecular formula $C_{21}H_{21}F_3N_4O_3$

Example 80: 1-[7-(5-Fluoro-2-methoxy-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

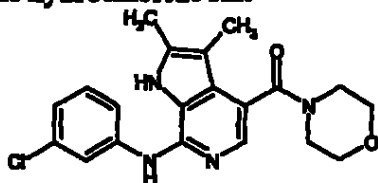


HCl

- 10 Prepared in a similar manner to Example 72 using 5-fluoro-2-methoxyaniline. Purification and salt formation similar to Example 74.

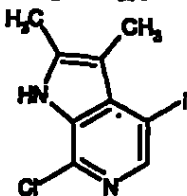
LC/MS $[MH^+]$ 385 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}FN_4O_3$

- 15 **Example 81: 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt**



HCl

(a) 7-Chloro-4-iodo-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine

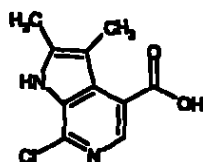


- 20 Prepared in a similar manner to Example 1 Method 2(c) using 1-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.5M solution in tetrahydrofuran) (142ml) and purified by Biotage chromatography eluting with 10% ethyl acetate / hexane.

LC/MS $[MH^+]$ 307 consistent with molecular formula $C_9H_9^{35}ClIN_2$

- 25 (b) 7-Chloro-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid

89
100

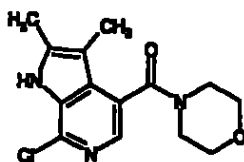


Prepared in a similar manner to Example 4(b) using three equivalents of isopropyl magnesium chloride and performing the reaction at 0 °C.

LC/MS [MH⁺] 225 consistent with molecular formula C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂

5

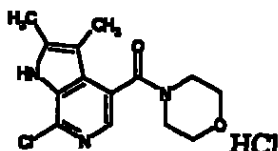
(c) 7-Chloro-2,3-dimethyl-4-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridine



Prepared in a similar manner to Example 4(c).

10 LC/MS [MH⁺] 294 consistent with molecular formula C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O₃

(d) 1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride salt

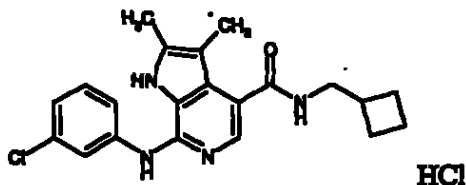


15

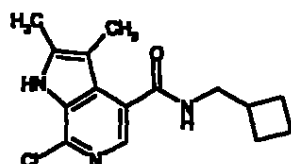
Prepared in a similar manner to Example 4(d) using 3-chloroaniline. Methanol was used instead of ethyl acetate when forming the salt.

LC/MS [MH⁺] 385 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₃

20 **Example 82 : 7-Chloro-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide hydrochloride salt**



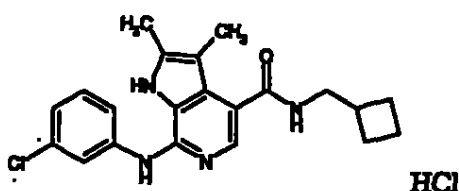
25 (a) 7-(3-Chloro-phenylamino)-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethyl-amide

100
101

Prepared in a similar manner to Example 4(o) from 7-chloro-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid and 1-cyclobutylmethanamine.

- 5 LC/MS $[MH^+]$ 292 consistent with molecular formula $C_{15}H_{18}^{35}ClN_3O$

(b) 7-Chloro-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid cyclobutylmethylamide hydrochloride salt



- 10 Prepared in a similar manner to Example 4(d) using 3-chloroaniline. Methanol was used instead of ethyl acetate when forming the salt.

LC/MS $[MH^+]$ 383 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$

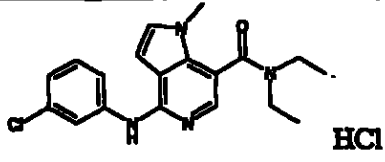
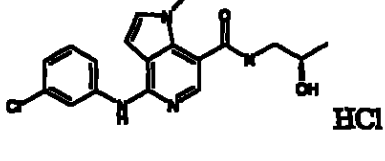
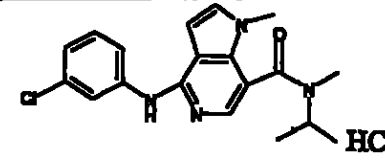
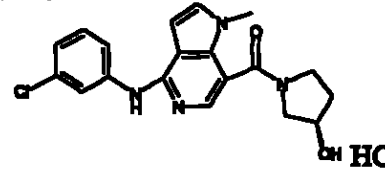
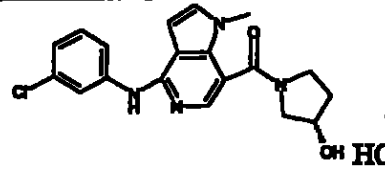
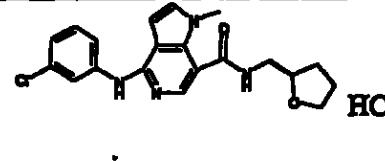
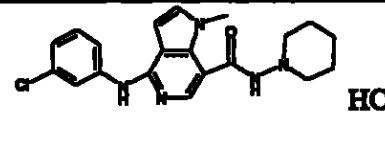
- 15 The following examples were prepared in a manner similar to Example 51(h) using 4-(3-chlorophenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid and the appropriate amine except that the ethyl acetate mixture was washed first with 5% sodium bicarbonate then three times with water and once with saturated brine solution then dried ($MgSO_4$) and evaporated. Salt formation was carried out in a manner similar to Example 51i except that the salt was formed by dissolving in methanol prior to treatment with 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether.

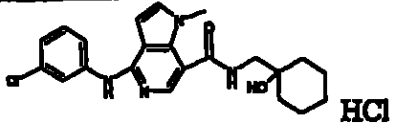
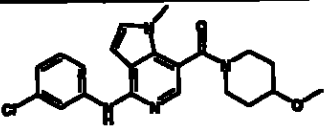
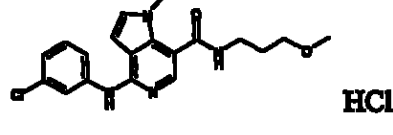
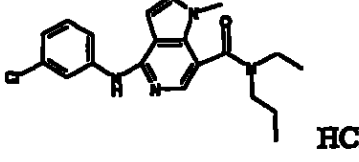
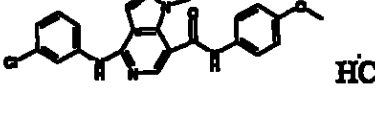
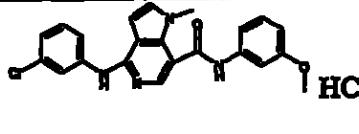
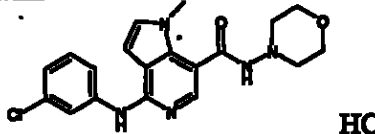
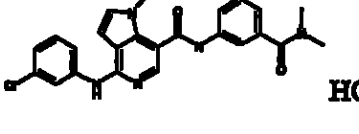
- 20 Example 84 was too insoluble for MDAP and was purified by trituration with diethyl ether and suspended in methanol to form the hydrochloride salt.

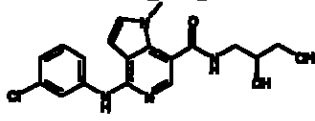
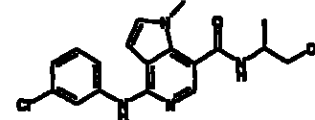
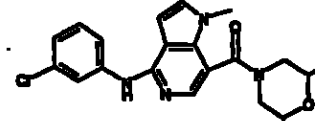
Example 89 precipitated out during the work up and was filtered off and washed with water and ethyl acetate.

Example No	Structure	Compound Name	Data

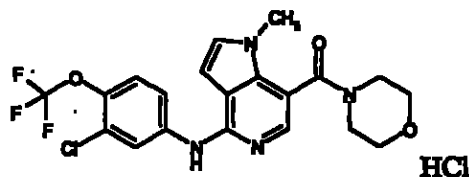
101
102

83		4-[(3-Chlorophenyl)amino]- <i>N,N</i> -diethyl-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
84		4-[(3-Chlorophenyl)amino]- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-hydroxypropyl]-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 359 C ₁₈ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
85		4-[(3-Chlorophenyl)amino]- <i>N</i> ,1-dimethyl- <i>N</i> -(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
86		(3 <i>R</i>)-1-({4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-7-yl}carbonyl)-3-pyrrolidinol hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
87		(3 <i>S</i>)-1-({4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-7-yl}carbonyl)-3-pyrrolidinol hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
88		4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl- <i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-tetrahydro-2-furanylmethyl]-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
89		4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl- <i>N</i> -1-piperidinyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 384 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClN ₄ O

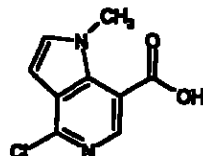
90	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-N-[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
91	 HCl	N-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-[[4-(methyloxy)-1-piperidinyl]carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
92	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-N-[3-(methyloxy)propyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
93	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-N-ethyl-1-methyl-N-propyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O
94	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-N-[4-(methyloxy)phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
95	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-N-[3-(methyloxy)phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
96	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-N-4-morpholinyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 386 C ₁₉ H ₂₀ ³⁵ ClN ₅ O ₂
97	 HCl	4-[(3-Chlorophenyl)amino]-N-{3-(dimethylamino)carbonyl}phenyl-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 448 C ₂₄ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O ₂

98		4-[(3-chlorophenyl)amino]-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride.	LCMS [MH ⁺] 375 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₃
99		4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-N-[(1S)-1-methyl-2-(methyloxy)ethyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
100		N-(3-Chlorophenyl)-7-[(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

Example 101: N-[3-Chloro-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-4-amine hydrochloride



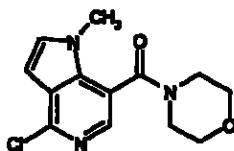
(a) 4-Chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid



To a solution of 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid methyl ester (0.5g), in methanol (20ml) was added aqueous 2M sodium hydroxide solution (2ml) and the mixture was heated to reflux for 4 hours. The methanol was evaporated and the residue was dissolved in water (50ml) and acidified to pH 1 using aqueous 2M hydrochloric acid. Solid sodium chloride was added to saturate the aqueous phase, the solution was extracted with tetrahydrofuran (2x 50ml). The tetrahydrofuran layers were combined and evaporated to afford the title compound (460mg).

NMR (MeOD) δ 3.95 (3H, s), 6.69 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.37 (1H, s), 13.60 (1H, bs).

(b) 4-Chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine

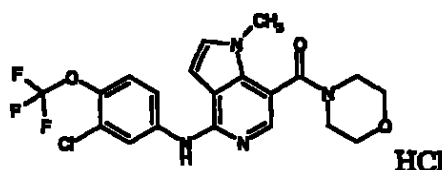


105

To a solution of 4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (660mg) in dimethylformamide (10ml) was added 1-[3-(diethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (1.21g), 1-hydroxybenzotriazole (0.86g), *N*-ethylmorpholine (0.8ml) and morpholine (0.55ml). The solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, washed with saturated sodium chloride solution and dried (MgSO₄) then evaporated to afford the title compound as an off-white solid (783mg). This was carried through without further purification.

LC/MS [MH⁺] 280 consistent with molecular formula C₁₃H₁₄³⁵CIN₃O₂.

(c) *N*-(3-Chloro-4-((trifluoromethyl)oxy)phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride

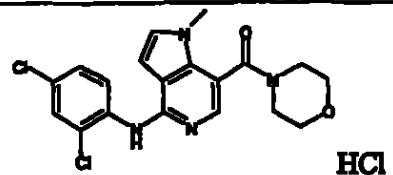
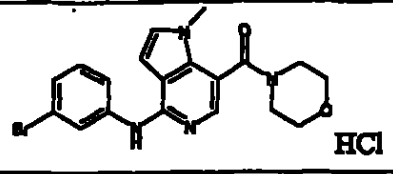
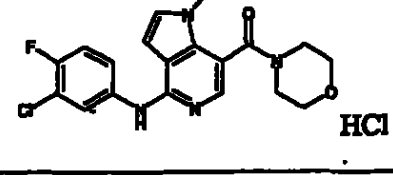
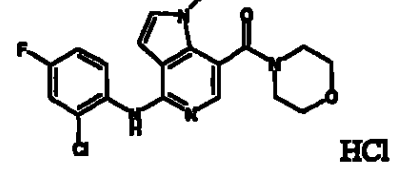
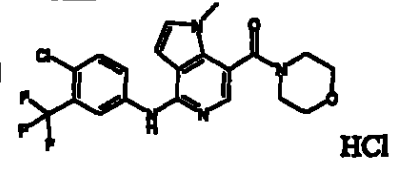
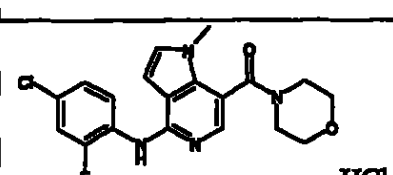
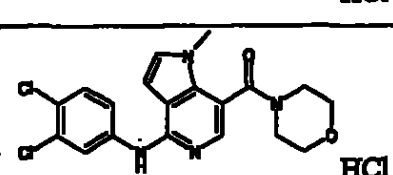
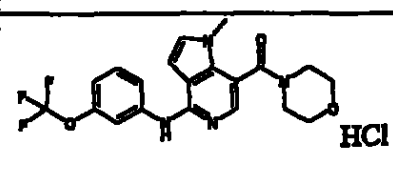
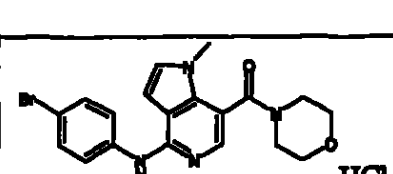


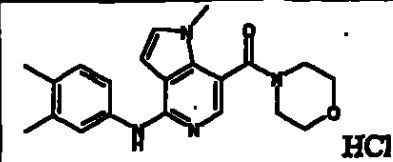
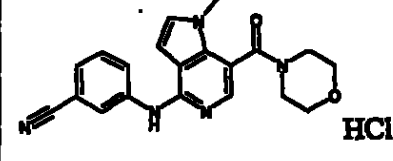
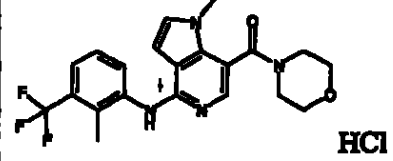
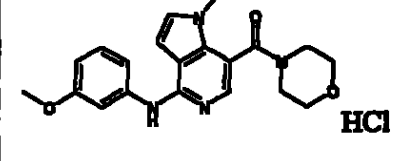
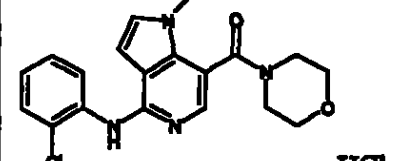
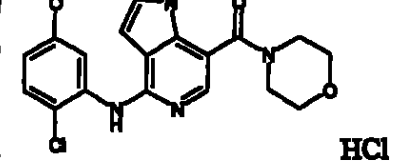
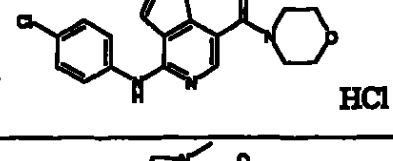
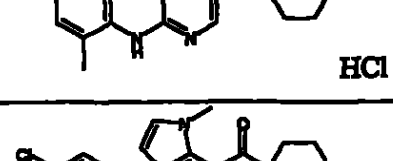
A mixture of 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (100mg), 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)aniline (152mg) and methane sulfonic acid (47μl) in 1,4-dioxan (1.5ml) was heated under microwave conditions at 180°C for 30 minutes. The solvent was evaporated and the residue dissolved in dichloromethane, washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by MDAP to afford the free base as a white solid (97mg). This was dissolved in methanol and a solution of 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether (0.3ml) and after evaporation afforded the title compound as a white solid (100mg).

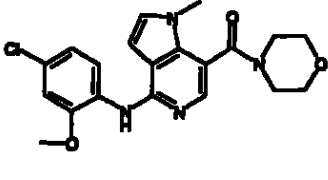
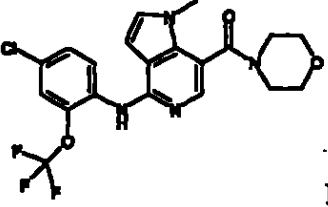
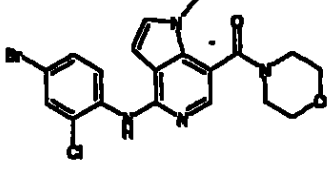
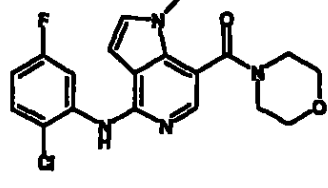
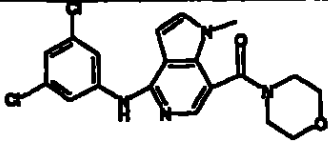
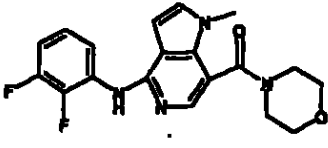
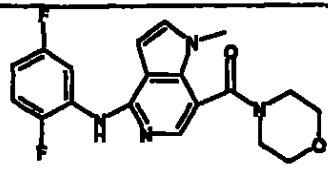
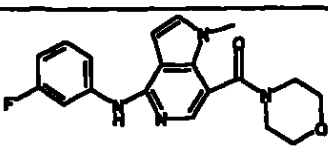
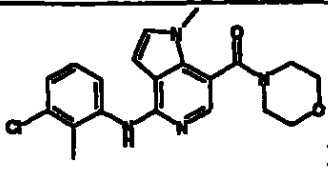
LC/MS [MH⁺] 455 consistent with molecular formula C₂₀H₁₈³⁵ClF₃N₄O₃.

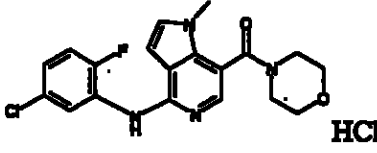
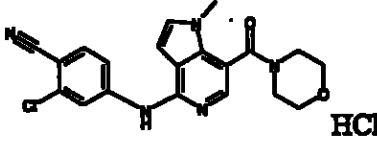
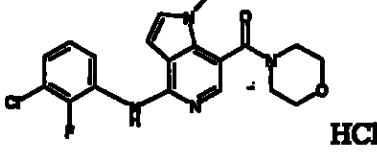
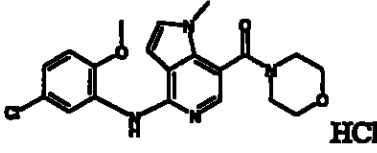
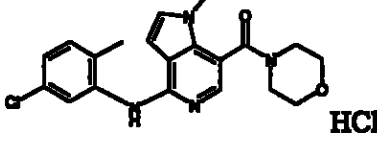
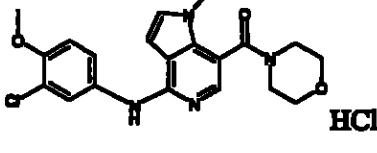
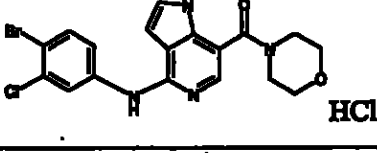
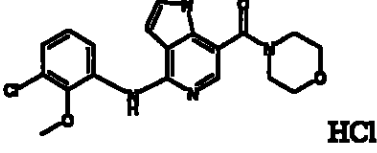
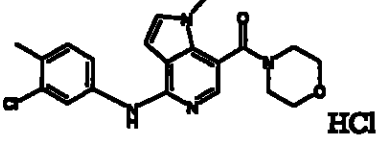
Examples in the following table were prepared in a manner similar to Example 101 (c) from 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine and the appropriate commercially available aniline. Microwave reaction times were either 30 or 60 min. Dichloromethane or ethylacetate could be used in the aqueous work up which could be washed with saturated sodium bicarbonate prior to washing with brine and/or water and before drying with a drying agent. Examples could be purified by MDAP without the aqueous work-up and prior to treatment with 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether, compounds could be dissolved in methanol, ethanol, ethyl acetate, methanol/dichloromethane or dichloromethane. Example 162 was purified by reverse phase column chromatography on Flashmaster II eluting with a 5%-55% gradient of acetonitrile/water.

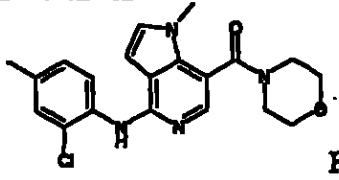
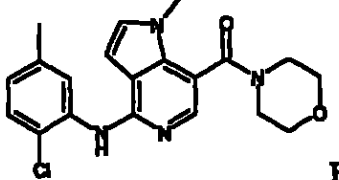
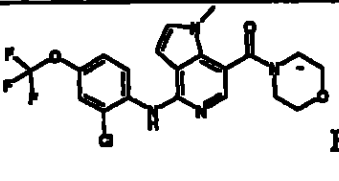
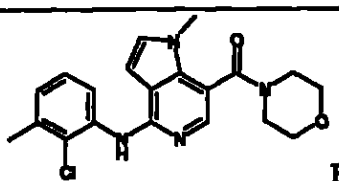
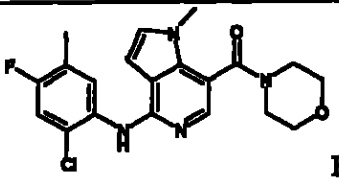
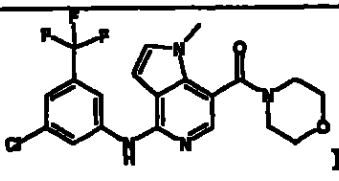
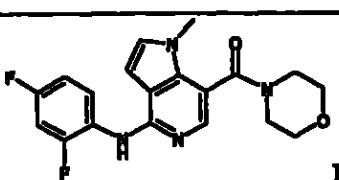
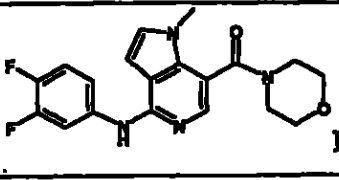
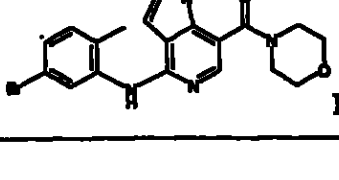
Example No.	Structure	Compound Name	Data

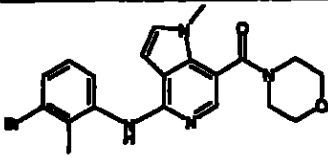
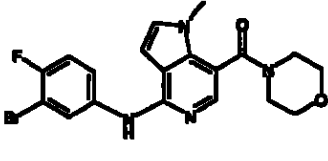
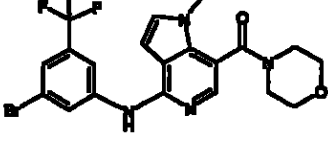
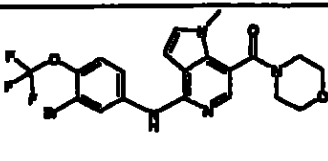
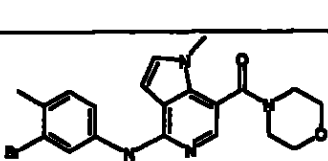
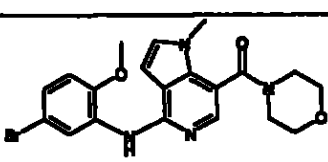
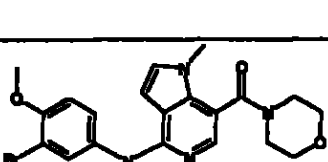
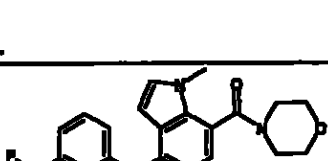
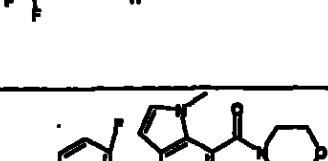
102		<i>N</i> -(2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
103		<i>N</i> -(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridine-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
104		<i>N</i> -(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
105		<i>N</i> -(2-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
106		<i>N</i> -[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
107		<i>N</i> -(4-Chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
108		<i>N</i> -(3,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
109		1-Methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)- <i>N</i> -(3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃
110		<i>N</i> -(4-Bromophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂

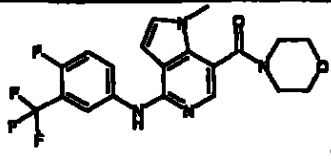
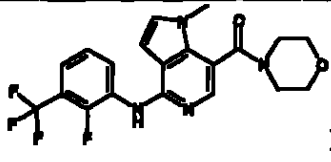
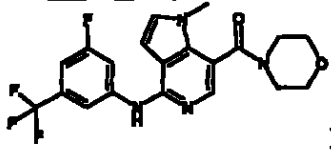
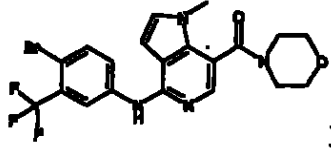
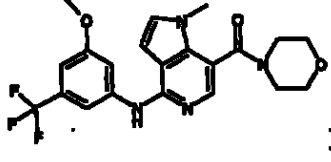
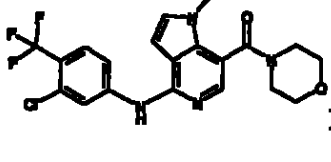
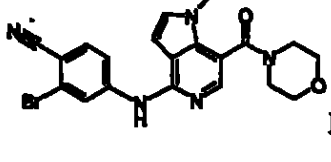
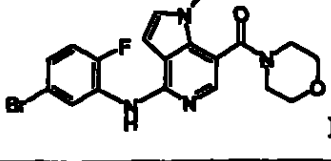
111		<i>N</i> -(3,4-Dimethylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
112		3-([1-Methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-yl]amino)benzonitrile hydrochloride	LCMS [M ⁺] 362 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂
113		1-Methyl- <i>N</i> -[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
114		1-Methyl- <i>N</i> -[3-(methyloxy)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 367 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
115		<i>N</i> -(2-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
116		<i>N</i> -[2-Chloro-5-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
117		<i>N</i> -(4-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
118		<i>N</i> -(4-Chloro-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
119		<i>N</i> -(4-Chloro-3-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

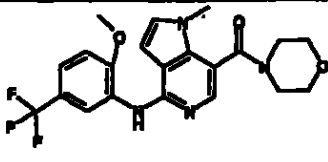
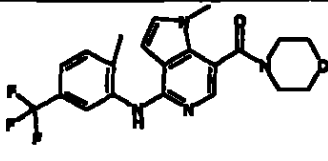
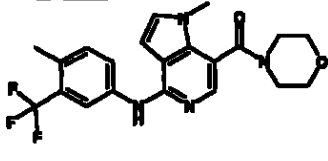
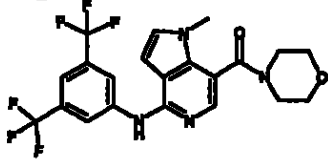
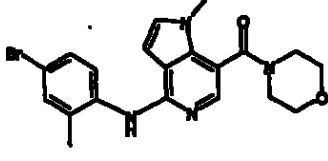
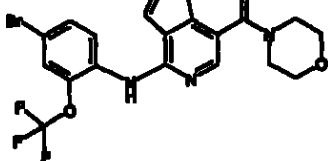
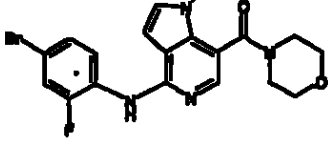
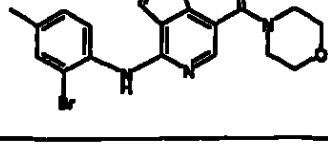
120		<i>N</i> -[4-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
121		<i>N</i> -[(4-Chloro-2-((trifluoromethyl)oxy)phenyl)]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
122		<i>N</i> -(4-Bromo-2-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₂
123		<i>N</i> -(2-Chloro-5-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
124		<i>N</i> -(3,5-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
125		<i>N</i> -(2,3-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
126		<i>N</i> -(2,5-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
127		<i>N</i> -(3-Fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 355 C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂
128		<i>N</i> -(3-Chloro-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

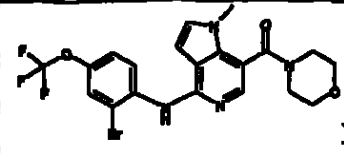
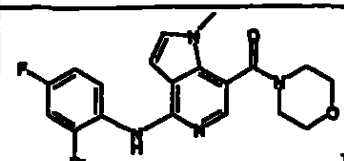
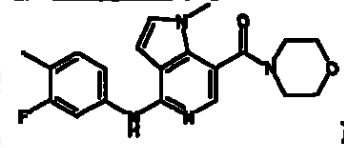
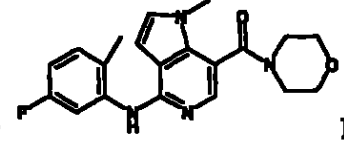
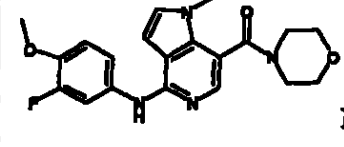
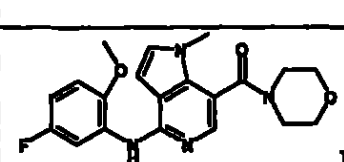
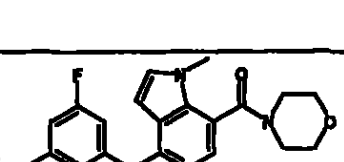
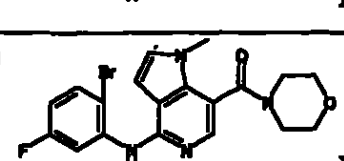
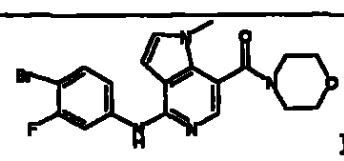
129		<i>N</i> -(5-Chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
130		2-Chloro-4-[[1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-yl]amino]benzonitrile hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 396 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClN ₅ O ₂
131		<i>N</i> -(3-Chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
132		<i>N</i> -[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
133		<i>N</i> -(5-Chloro-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
134		<i>N</i> -[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
135		<i>N</i> -(4-Bromo-3-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₂
136		<i>N</i> -[3-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
137		<i>N</i> -(3-Chloro-4-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

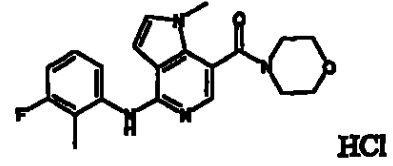
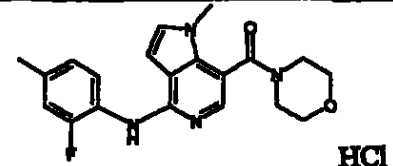
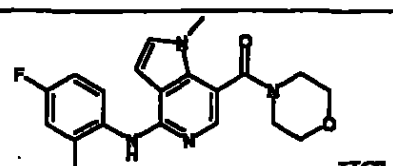
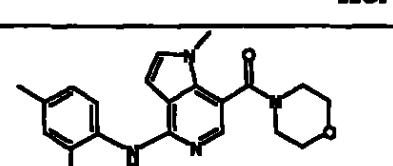
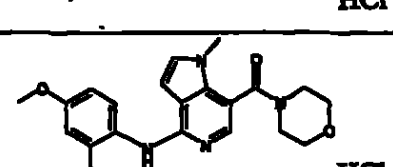
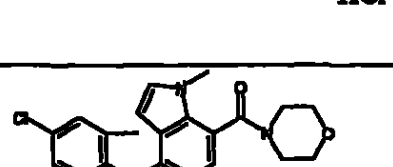
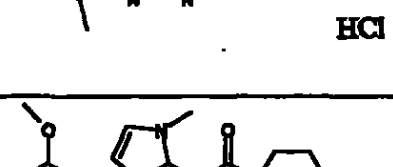
138		<i>N</i> -(2-Chloro-4-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
139		<i>N</i> -(2-Chloro-5-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS RT= 1.66min [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
140		<i>N</i> -(2-Chloro-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₉ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
141		<i>N</i> -(2-Chloro-3-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
142		<i>N</i> -(2-Chloro-4-fluoro-5-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 403 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
143		<i>N</i> -(3-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₉ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
144		<i>N</i> -(2,4-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
145		<i>N</i> -(3,4-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
146		<i>N</i> -(5-Bromo-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂

147		<i>N</i> -(3-Bromo-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
148		<i>N</i> -(3-Bromo-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
149		<i>N</i> -[3-Bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 483 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₂
150		<i>N</i> -[3-Bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
151		<i>N</i> -(3-Bromo-4-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
152		<i>N</i> -[5-Bromo-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 445 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₃
153		<i>N</i> -[3-Bromo-4-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 445 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₃
154		1-Methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)- <i>N</i> -[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂
155		<i>N</i> -[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂

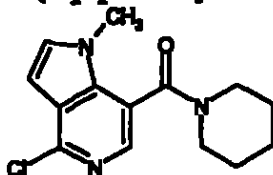
		hydrochloride	
156		<i>N</i> -[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
157		<i>N</i> -[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
158		<i>N</i> -[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
159		<i>N</i> -[4-Bromo-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 485 C ₂₀ H ₁₈ ⁸¹ BrF ₃ N ₄ O ₂
160		1-Methyl- <i>N</i> -[3-(methoxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃
161		<i>N</i> -[3-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
162		2-Bromo-4-([1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-yl]amino)benzonitrile hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 440 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrN ₅ O ₂
163		<i>N</i> -(5-Bromo-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂

164	 HCl	1-Methyl-N-[2-(methoxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃
165	 HCl	1-Methyl-N-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
166	 HCl	1-Methyl-N-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
167	 HCl	N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 473 C ₂₁ H ₁₅ F ₆ N ₄ O ₂
168	 HCl	N-(4-Bromo-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
169	 HCl	N-[(4-Bromo-2-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
170	 HCl	N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
171	 HCl	N-(2-Bromo-4-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂

172	 HCl	<i>N</i> -(2-Bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ¹⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
173	 HCl	<i>N</i> -(2-Bromo-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ¹⁹ BrFN ₄ O ₂
174	 HCl	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
175	 HCl	<i>N</i> -(5-Fluoro-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
176	 HCl	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-(methyloxy)phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
177	 HCl	<i>N</i> -(5-Fluoro-2-(methyloxy)phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
178	 HCl	<i>N</i> -(3,5-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
179	 HCl	<i>N</i> -(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ BrFN ₄ O ₂
180	 HCl	<i>N</i> -(4-Bromo-3-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ BrFN ₄ O ₂

181		<i>N</i> -(3-Fluoro-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
182		<i>N</i> -(2-Fluoro-4-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
183		<i>N</i> -(4-Fluoro-2-methylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
184		<i>N</i> -(2,4-Dimethylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
185		1-Methyl- <i>N</i> -[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃
186		<i>N</i> -(4-Chloro-2,6-dimethylphenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
187		1-Methyl- <i>N</i> -[2-methyl-5-(methoxy)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃

Description 1: 4-Chloro-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine



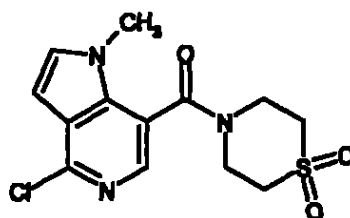
- 5 A solution of oxalylchloride (3.43ml) in DCM (40ml) was cooled to 0°C and 4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (3.75g) was added portionwise followed by the addition of

145
116

DMF (4 drops). The reaction mixture was stirred at 0°C for 90 min, DCM (5ml) was added and stirring continued for a further 30 min. The reaction mixture was evaporated and the residue dissolved in dichloromethane (20ml) and dimethylformamide (10ml). N-ethylmorpholine (9.09ml) followed by piperidine (3.53ml) were added and the mixture stirred at 0°C for 45min. The reaction mixture was evaporated and the residue dissolved in EtOAc (150ml). The organic layer was washed with water (100ml), sodium bicarbonate (3x 100ml) and brine (30ml) then dried (MgSO₄) and evaporated to a yellow oil. The oil was triturated with diethyl ether, and the solid filtered and dried at 60°C under vacuum, to afford the title compound (3.95g).

LC/MS [MH⁺] 278 consistent with molecular formula C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O.

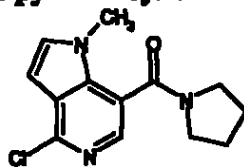
Description 2: 4-Chloro-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine



To a solution of 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (726mg) in dimethylformamide (12ml) was added 1-[3-(diethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (0.73g), 1-hydroxybenzotriazole (0.52g), N-ethylmorpholine (0.48ml) and thiomorpholine 1,1-dioxide hydrochloride (0.66g). The solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, washed with saturated sodium chloride solution and dried (MgSO₄) then evaporated. The residue was triturated with diethyl ether/n-hexane and filtered to afford the title compound as an off-white solid (0.907g).

LC/MS [MH⁺] 328 consistent with molecular formula C₁₅H₁₄³⁵ClN₃O₂S.

Description 3: 4-Chloro-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine



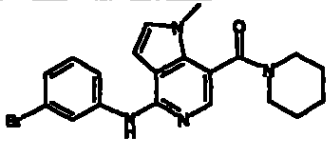
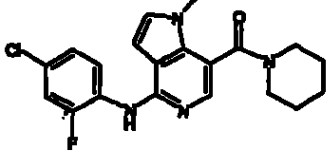
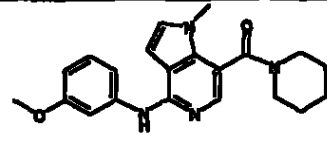
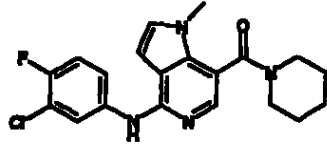
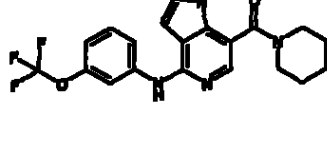
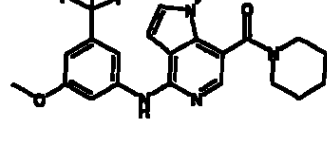
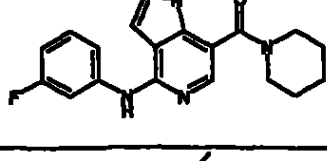
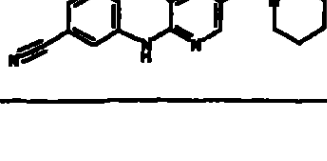
To a solution of 4-chloro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (0.84mg) in dimethylformamide (20ml) was added 1-[3-(diethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (0.92g), 1-hydroxybenzotriazole (0.65g), N-ethylmorpholine (0.61ml) and pyrrolidine (0.4ml). The solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, washed with saturated sodium chloride solution and dried (MgSO₄) then evaporated. The residue was purified by column chromatography on a Biotage 25M silica column eluting with 97:3:0.3 dichloromethane/ethanol/ammonia to afford the title compound as a pale yellow oil (0.72g).

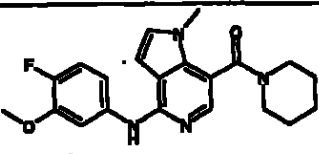
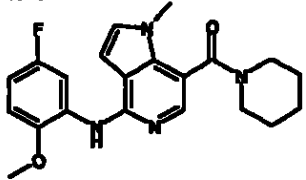
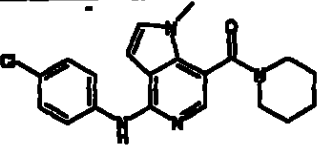
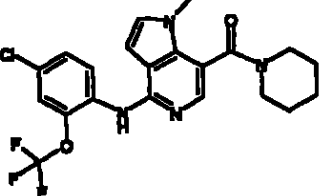
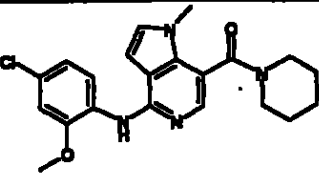
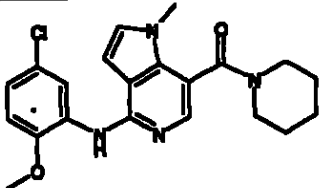
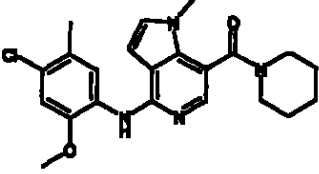
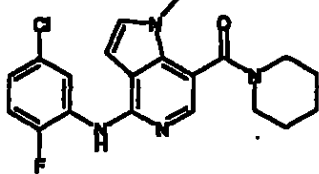
48
117

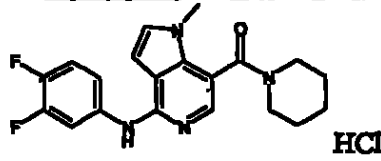
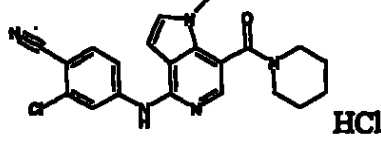
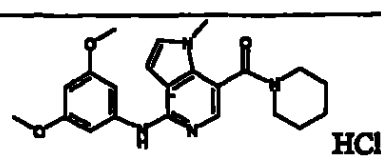
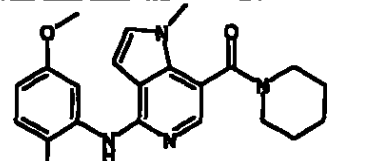
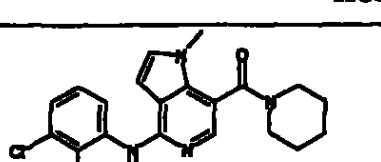
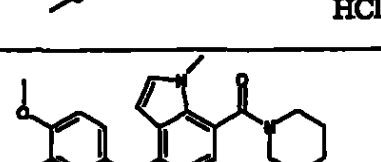
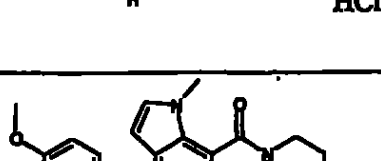
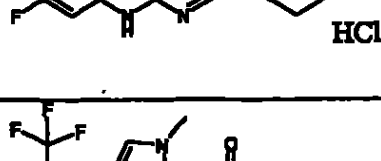
LC/MS $[MH^+]$ 264 consistent with molecular formula $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$.

- Examples in the following table were prepared in a manner similar to Example 101 from 4-chloro-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine or 4-chloro-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine or 4-chloro-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine and the appropriate commercially available aniline. Microwave reaction times were either 30 or 60 min. Dichloromethane or ethylacetate could be used in the aqueous work up. Prior to treatment with 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether, compounds could be dissolved in methanol, ethyl acetate, methanol/dichloromethane, dichloromethane or ethyl acetate / ethanol. Example 195 was further purified by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 50%-100% gradient of ethyl acetate/n-hexane.

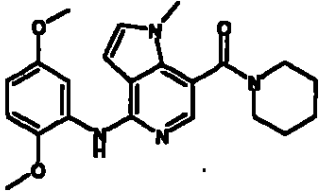
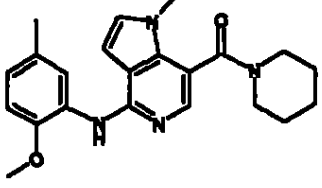
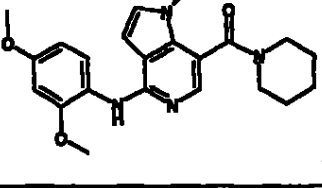
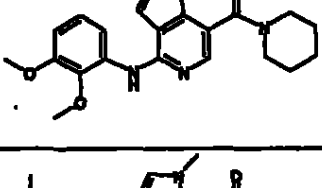
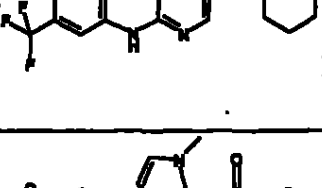
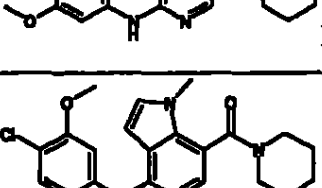
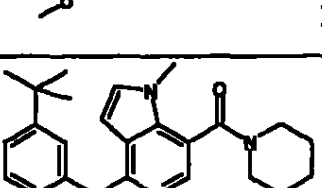
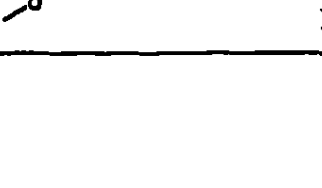
118

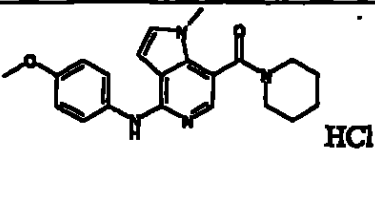
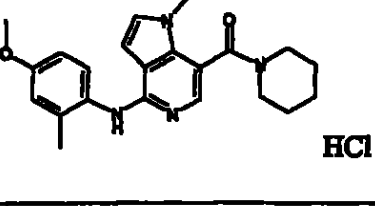
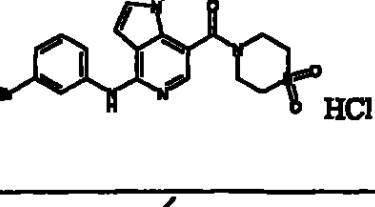
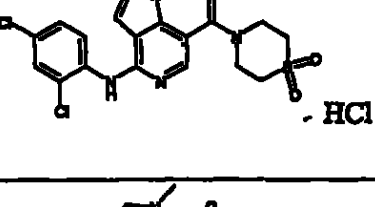
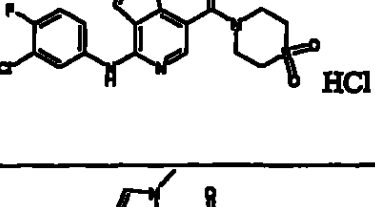
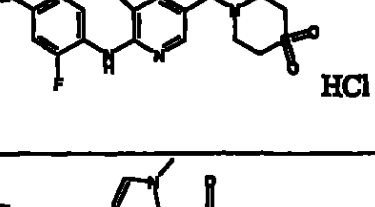
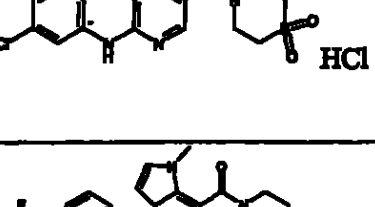
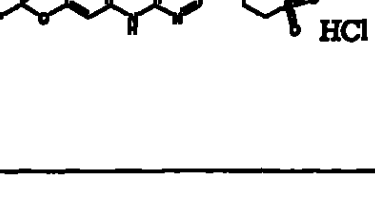
Example No.	Structure	Compound Name	Data
188	 HCl	<i>N</i> -(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 413/415 C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O
189	 HCl	<i>N</i> -(4-Chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
190	 HCl	1-Methyl- <i>N</i> -[3-(methoxy)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
191	 HCl	<i>N</i> -(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
192	 HCl	1-Methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)- <i>N</i> -[3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O 2
193	 HCl	1-Methyl- <i>N</i> -[3-(methoxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O 2
194	 HCl	<i>N</i> -(3-Fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 353 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O
195	 HCl	3-[[1-Methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-yl]amino]benzonitrile	LCMS [MH ⁺] 360 C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O

		hydrochloride	
196	 HCl	<i>N</i> -[4-Fluoro-3-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
197	 HCl	<i>N</i> -[5-Fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
198	 HCl	<i>N</i> -(4-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ CIN ₄ O
199	 HCl	<i>N</i> -[4-Chloro-2-((trifluoromethyl)oxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 453 C ₂₁ H ₂₀ ³⁹ ClF ₃ N ₄ O ₂
200	 HCl	<i>N</i> -[4-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ CIN ₄ O ₂
201	 HCl	<i>N</i> -[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ CIN ₄ O ₂
202	 HCl	<i>N</i> -[4-Chloro-5-methyl-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
203	 HCl	<i>N</i> -(5-Chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [M ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O

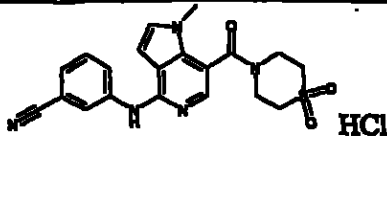
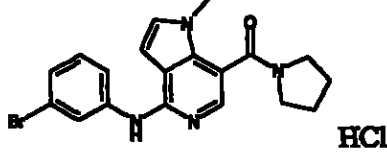
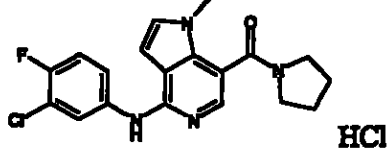
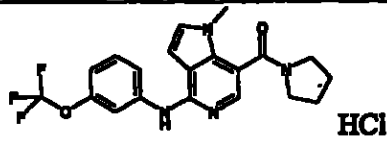
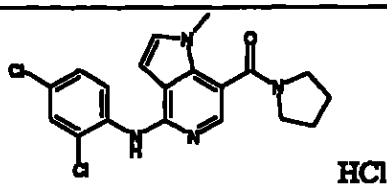
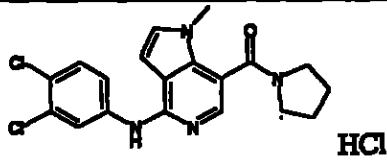
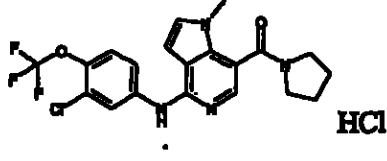
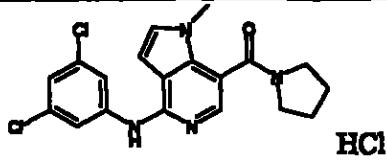
204		<i>N</i> -(3,4-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O
205		2-Chloro-4-([1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-yl]amino)benzonitrile hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 394 C ₂₁ H ₂₂ ³⁵ Cl N ₅ O
206		<i>N</i> -[3,5-Bis(methoxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
207		<i>N</i> -[2-Chloro-5-(methoxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₁ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
208		<i>N</i> -[3-Chloro-2-(methoxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₁ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
209		<i>N</i> -[3-Chloro-4-(methoxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₁ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
210		<i>N</i> -[3-Fluoro-4-(methoxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ F N ₄ O ₂
211		1-Methyl- <i>N</i> -[2-(methoxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₄ O ₂

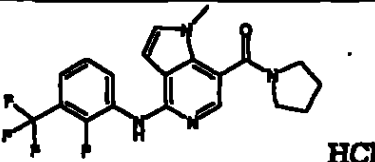
420
121

212	 HCl	<i>N</i> -[2,5-Bis(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
213	 HCl	1-Methyl- <i>N</i> -[5-methyl-2-(methyloxy)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
214	 HCl	<i>N</i> -[2,4-Bis(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
215	 HCl	<i>N</i> -[2,3-Bis(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
216	 HCl	1-Methyl- <i>N</i> -[4-(methyloxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂
217	 HCl	<i>N</i> -[3,4-Bis(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
218	 HCl	<i>N</i> -[4-Chloro-2,5-bis(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ Cl N ₄ O ₃
219	 HCl	<i>N</i> -[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂

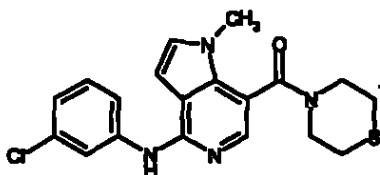
220		1-Methyl-N-[4-(methoxy)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
221		1-Methyl-N-[2-methyl-4-(methoxy)phenyl]-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
222		N-(3-Bromophenyl)-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 463 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O ₃ S
223		N-(2,4-Dichlorophenyl)-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
224		N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₃ S
225		N-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₃ S
226		N-(3,4-Dichlorophenyl)-7-[(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
227		7-[(1,1-Dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1-methyl-N-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 469 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S

22
123

228		3-((7-((1,1-Dioxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)amino)benzonitrile hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 410 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
229		N-(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 399 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O
230		N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl FN ₄ O
231		1-Methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-N-(3-((trifluoromethyl)oxy)phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂
232		N-(2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
233		N-(3,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
234		N-(3-Chloro-4-((trifluoromethyl)oxy)phenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
235		N-(3,5-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O

236	 HCl	<i>N</i> -[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-4-amine hydrochloride	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₄ O

Example 237: *N*-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine

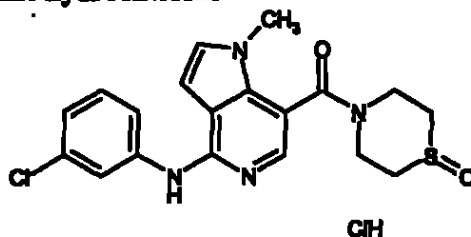


5

To a solution of 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (0.2g) in dimethylformamide (5ml) was added 1-[3-(diethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (0.15g), 1-hydroxybenzotriazole (0.14g), *N*-ethylmorpholine (0.34ml) and thiomorpholine (0.13ml). The solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, washed with saturated sodium bicarbonate solution followed by saturated sodium chloride solution then dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by MDAP to afford the title compound as a white solid (236mg).

15 LC/MS [MH⁺] 387 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄OS.

Example 238: *N*-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-[(1-oxido-4-thiomorpholinyl)carbonyl]-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride



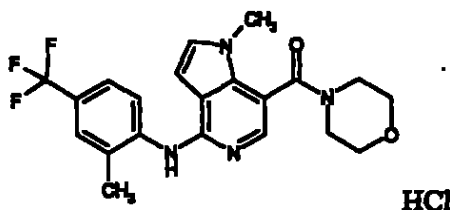
20 A solution of *N*-(3-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine (100mg) in DCM (3ml) was cooled to -78C and *meta*-chloroperoxybenzoic acid (58mg) was added and the reaction stirred under argon for 30 minutes. The reaction was partitioned between dichloromethane and water and the organic layer separated. The organic layer was then washed three times with water, aqueous sodium sulfite solution, dried (Na₂SO₄) and

25 evaporated. The residue was purified by MDAP to afford the free base as a white solid (84mg). This was dissolved in methanol and a solution of 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether (0.5ml) and after evaporation afforded the title compound as a white solid (85mg).

LC/MS [MH⁺] 403 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂S.

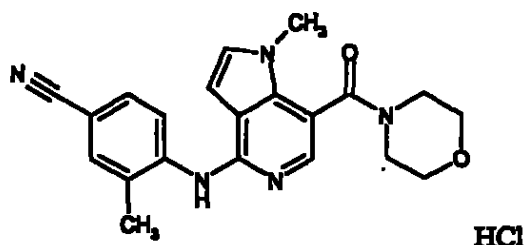
24
125

Example 239: 1-Methyl-N-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine



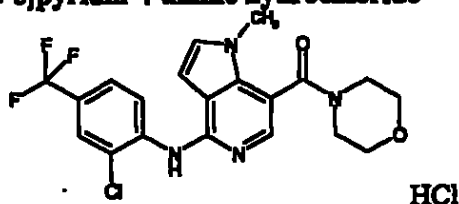
- 5 A mixture of 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine (100 mg), 2-methyl-4-trifluoromethylaniline (60 μ l), cesium carbonate (163 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (7 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (5 mg) in 1,4-dioxan (2 ml) was heated to 100°C under argon overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water followed by saturated sodium chloride solution, then dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Purification and salt formation was as described in Example 101 to afford the title compound as a white solid (52 mg). LC/MS [MH⁺] 419 consistent with molecular formula C₂₁H₂₁F₃N₄O₂.
- 10

- 15 **Example 240: 3-Methyl-4-([1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl]amino)benzonitrile**



- A mixture of 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine (100 mg), 4-amino-3-methylbenzonitrile (57 mg), cesium carbonate (163 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (7 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (5 mg) in 1,4-dioxan (2 ml) was heated to 100°C under argon overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water, followed by saturated sodium chloride solution, then dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was triturated with 2:1:1 methanol/dimethylsulfoxide/diethyl ether to yield an off white solid. This was dissolved in 1:1 methanol/dichloromethane and a solution of 1.0M hydrochloric acid in diethyl ether (1.4ml) and the solvent evaporated to afford the title compound as an off white solid (36 mg). LC/MS [MH⁺] 376 consistent with molecular formula C₂₁H₂₁N₅O₂.
- 20
- 25

Example 241: N-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride

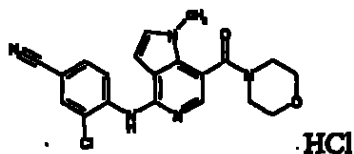


30

128
126

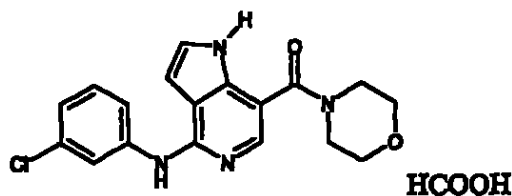
- A mixture of 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (100 mg), 2-chloro-4-trifluoromethylaniline (80 mg), cesium carbonate (168 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (3.4 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (2.3mg) in 1,4-dioxan (2 ml) was heated to 100°C under nitrogen for 2h. Added
- 5 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (10 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (7mg) and continued heating at 100°C under nitrogen over night. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water then dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Purification and salt formation was as described in Example 101 to afford the title compound as a white solid (64 mg).
- 10 LC/MS *t* = 2.14 min, [MH⁺] 439 consistent with molecular formula C₂₆H₁₈³⁵ClF₃N₄O₂.

Example 242: 3-Chloro-4-[[1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-yl]amino]benzonitrile hydrochloride

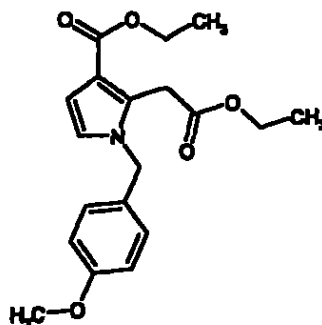


- 15 A mixture of 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (100 mg), 2-chloro-4-cyanoaniline (60 mg), cesium carbonate (168 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (15 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (10mg) in 1,4-dioxan (2 ml) was heated to 100°C under nitrogen for 2h. Added
- 20 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (15 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (10mg) and continued heating at 100°C under nitrogen over night. Added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (15 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (10mg) and continued heating at 100°C under nitrogen over night. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water then dried (MgSO₄), filtered and
- 25 evaporated. Purified by trituration with 1:1 methanol : DMSO washing the filtered solid with methanol. Salt formation was as described in Example 101 to afford the title compound as a pale yellow solid (27 mg).
- LC/MS *t* = 1.89 min, [MH⁺] 396 consistent with molecular formula C₂₆H₁₈³⁵ClN₅O₂.

- 30 **Example 243 : *N*-(3-Chlorophenyl)-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine formate**



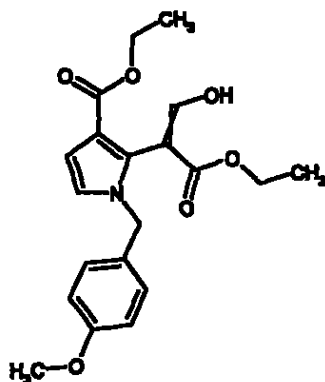
- 35 a) Ethyl 2-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxylate

126
107

5 A solution of diethyl 1,3 acetone dicarboxylic acid (27.0ml) in 1,4 dioxan (60ml) was added to 4-methoxybenzylamine (104.1ml) at -10°C and the reaction mixture allowed to warm to 5°C. Cold chloroacetaldehyde (32.1ml) was then added dropwise over 1.5h maintaining the temperature at 15-17°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and aqueous 2M hydrochloric acid solution. The aqueous layer was removed and extracted twice with ethyl acetate and then the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). The solution was evaporated and the residue purified using Biotage Flash 75L eluting with 20% ethyl acetate/n-hexane to afford the title compound as white needles (9.44g).

10 LCMS [MH⁺] 346 consistent with isomers of molecular formula C₁₉H₂₃NO₅

b) Ethyl 2-{1-[(ethyloxy)carbonyl]-2-hydroxyethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate



15 Ethyl 2-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (6.1g) in dry tetrahydrofuran (100ml) was stirred at room temperature under argon. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 23.0g) was added portionwise and stirring continued for 20 minutes after complete addition. Ethyl formate (3ml) was added to the reaction mixture and stirred for 45 minutes after which time an exotherm was observed and controlled by cooling the reaction mixture to room temperature with an ice bath. The reaction mixture was stirred for a further 90 minutes then ethyl formate (3ml) was added and the mixture stirred overnight. The reaction mixture was cooled in an ice bath and quenched by addition of the minimum amount of ethanol then evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated ammonium chloride, the aqueous layer was removed and acidified to pH 1 with a 2M solution of aqueous hydrochloric acid. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated to afford .

20

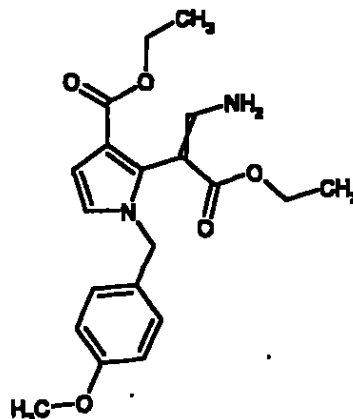
25

128

an oil consisting of two layers. The top layer was discarded and the lower layer isolated to afford the title compound as a brown oil (6.59g).

LC/MS [MH^+] 374 consistent with isomers of molecular formula $C_{20}H_{23}NO_5$

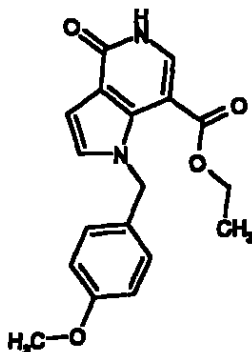
- 5 c) Ethyl 2-{2-amino-1-[(ethyloxy)carbonyl]ethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate



- 10 A mixture of ethyl 2-{1-[(ethyloxy)carbonyl]-2-hydroxyethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (6.59g), ammonium acetate (6.47g) and ethanol (80ml) was stirred at 60°C under argon for 4h, at room temperature over night then heated at 60°C for a further hour. After cooling the solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water, extracting the separated aqueous layer three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was stirred in n-hexane for 1h and then the mixture was allowed to settle.
- 15 The n-hexane was decanted off and the oil dried to afford the title compound as a brown oil (4.99g).

LC/MS [MH^+] 373 consistent with isomers of molecular formula $C_{20}H_{24}N_2O_5$

- 20 d) Ethyl 1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate



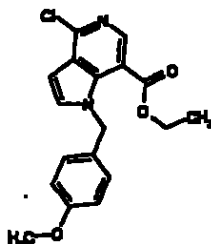
- 25 A mixture of ethyl 2-{2-amino-1-[(ethyloxy)carbonyl]ethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (0.2g), sodium *tert*-butoxide (26mg) and dimethylformamide (2ml) was irradiated with microwaves at 160°C for 8 minutes. The procedure was repeated on a 2g and 3g scale, the cooled solutions combined, added slowly to iced water then stirred for 25 minutes. A

128
129

precipitate formed which was dissolved in ethyl acetate and washed with water. The aqueous layer was separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to afford the title compound as a white solid (3.00g).

- 5 LC/MS [MH^+] 327 consistent with molecular formula $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

e) Ethyl 4-chloro-1-[[4-(methoxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

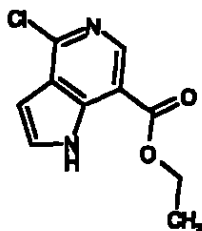


- 10 Ethyl 1-[[4-(methoxy)phenyl]methyl]-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (2.90g) and phenyl dichlorophosphate (18ml) were heated at 180°C under argon for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to cool, poured onto iced water, and neutralised to pH7 using solid sodium bicarbonate. To the reaction mixture was added ethyl acetate and the insoluble material was filtered off. The aqueous was separated and extracted three times with ethyl acetate.
- 15 The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to afford the title compound as a clear oil (2.0g).

LC/MS [MH^+] 345 consistent with molecular formula $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$

f) Ethyl 4-chloro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

20

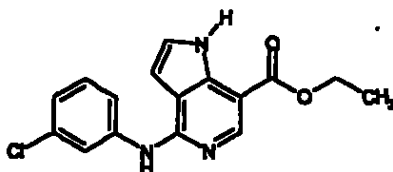


A solution of ethyl 4-chloro-1-[[4-(methoxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (2.00g) in TFA (30ml), anisole (1.84ml), and sulphuric acid (15ml) was stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was added to an aqueous saturated sodium

- 25 bicarbonate solution at 0°C and extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to afford the title compound as a brown solid (0.49g).
- LC/MS [MH^+] 225 consistent with molecular formula $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

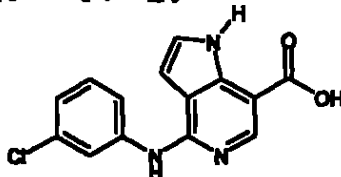
- 30 g) Ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

264
130



A mixture of ethyl 4-chloro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate (0.49g), 3-chloroaniline (0.46ml) and methanesulfonic acid (0.28ml) in 1,4-dioxan (10ml) was irradiated at 180°C for 30 minutes with microwaves. The residue was partitioned between ethyl acetate and water, the aqueous layer was separated, basified with an aqueous 2M sodium bicarbonate solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a brown solid (0.91g). LC/MS [MH⁺] 316 consistent with molecular formula C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂

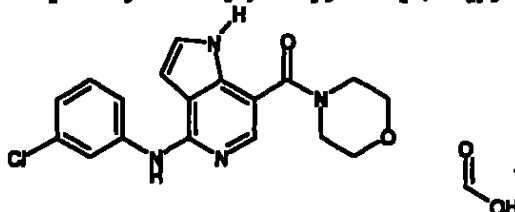
h) 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid



A mixture of ethyl 4-chloro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate (0.34g) and 2M sodium hydroxide (1ml) in methanol (3ml) was irradiated at 120°C for 3 minutes with microwaves. The solvent was evaporated, the residue dissolved in an aqueous 2M sodium hydroxide solution and washed three times with diethyl ether. The aqueous layer was separated and acidified with an aqueous 2M hydrochloric acid solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether then the aqueous and organic layers were combined and evaporated to afford the title compound as a brown solid (0.175g).

LC/MS [MH⁺] 288 consistent with molecular formula C₁₄H₁₀³⁵ClN₃O₂

i) N-(3-chlorophenyl)-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-4-amine formate



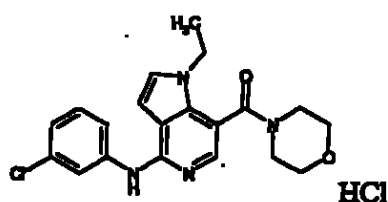
A solution of 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (175mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (140mg), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (108mg), morpholine (106ul) and N-ethylmorpholine (309ul) in dimethylformamide (3ml) was stirred under argon over night. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and washed with water. The aqueous layer was acidified with an aqueous 2M hydrochloric acid solution and then extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to afford a brown oil. Purification by MDAP afforded the title compound as a clear oil (86mg).

LC/MS [MH⁺] 357 consistent with molecular formula C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₂

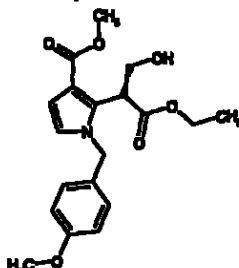
130
131

Example 244: N-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride

5

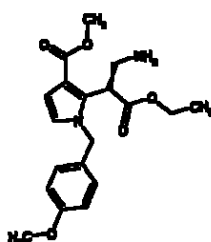


a) Methyl 2-{1-[(ethyloxy)carbonyl]-2-hydroxyethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate



- 10 Ethyl 2-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (18.51g) in dry tetrahydrofuran (300ml) was stirred at room temperature under argon. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 70.0g) was added portionwise and stirring continued for 15 minutes after complete addition. Ethyl formate (9.12ml) was added to the reaction mixture and stirred for 30 minutes after which time an exotherm was observed and controlled by cooling the
- 15 reaction mixture to room temperature with an ice bath. The reaction mixture was stirred for a further 3.5h. The reaction mixture was cooled in an ice bath and quenched by addition of the minimum amount of methanol then evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated ammonium chloride, the aqueous layer was removed and acidified to pH 1 with a 2M solution of aqueous hydrochloric acid. The aqueous layer was extracted three times with ethyl
- 20 acetate and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated to afford an oil consisting of two layers. The top layer was discarded and the lower layer isolated to afford the title compound as a brown oil (17.6g).
LC/MS [MH⁺] 374 consistent with isomers of molecular formula C₁₉H₂₁NO₆

- 25 **b) Methyl 2-{2-amino-1-[(ethyloxy)carbonyl]ethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate**

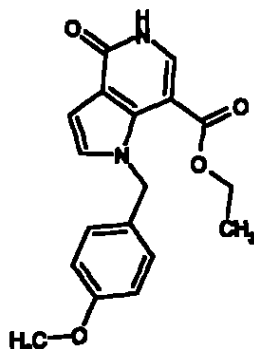


137
132

A mixture of methyl 2-{1-[(ethyloxy)carbonyl]-2-hydroxyethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (17.6g), ammonium acetate (17.2g) and ethanol (200ml) was stirred at 60°C under argon for 5h, then stirred at room temperature over night. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water, extracting the separated aqueous layer three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine then dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a brown oil (17.7g).

LC/MS [MH⁺] 359 consistent with isomers of molecular formula C₁₉H₂₂N₂O₅

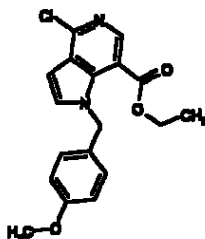
- 10 c) Ethyl 1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate



- 15 A mixture of methyl 2-{2-amino-1-[(ethyloxy)carbonyl]ethenyl}-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (2.95g), sodium *tert*-butoxide (0.38g) and dimethylformamide (20ml) was irradiated with microwaves at 180°C for 2.5h. The procedure was repeated five times, the cooled solutions combined, added slowly to iced water then stirred for 25 minutes. A precipitate formed which was dissolved in ethyl acetate and washed with water. The aqueous layer was separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a brown solid (14.45g).

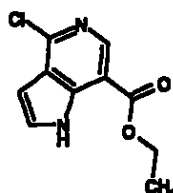
LC/MS [MH⁺] 327 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈N₂O₄

- 25 d) Ethyl 4-chloro-1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate



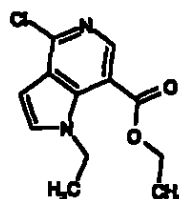
Prepared in a similar manner to Example 243(e) using ethyl 1-[[4-(methyloxy)phenyl]methyl]-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (14.45g) and phenyl dichlorophosphate (100ml) to afford the title compound as a yellow oil (7.2g).

- 30 LC/MS [MH⁺] 345 consistent with molecular formula C₁₈H₁₇³⁵ClN₂O₃

132
133e) Ethyl 4-chloro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

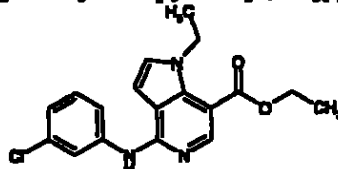
5 A solution of ethyl 4-chloro-1-([4-(methyloxy)phenyl]methyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (1.00g) in TFA (15ml) and anisole (0.92ml) was stirred at room temperature for 2.5h. Sulphuric acid (5 drops) was added to the reaction mixture and stirring continued for 2h then sulphuric acid (2ml) was added and the reaction mixture stirred for 24h at room temperature. The solution was added to saturated sodium bicarbonate at 0°C and extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a brown solid (0.50g).

LC/MS [MH⁺] 225 consistent with molecular formula C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂

f) Ethyl 4-chloro-1-ethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

15 Ethyl 4-chloro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (0.10g) was dissolved in dimethylformamide (2ml), cooled to 0°C and sodium hydride (60% dispersion in oil) (0.027g) added. The reaction mixture was stirred for 45 minutes at 0°C, allowed to warm to room temperature and stirred for a further 45 minutes. The reaction mixture was cooled to 0°C, ethyl iodide (0.039ml) added, the reaction mixture allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the aqueous was separated and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a yellow oil (0.095g).

LC/MS [MH⁺] 253 consistent with molecular formula C₁₂H₁₃³⁵ClN₂O₂

g) Ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

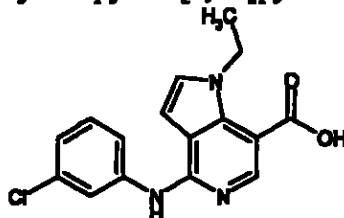
30 A mixture of ethyl 4-chloro-1-ethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (0.095g), 3-chloroaniline (0.079ml) and methanesulfonic acid (0.049ml) in 1,4-dioxan (2.5ml) was irradiated at 180°C for 30 minutes with microwaves. The residue was partitioned between ethyl acetate and

133
134

water, the aqueous was separated, basified with an aqueous 2M sodium bicarbonate solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a brown oil (0.160g). LC/MS [MH⁺] 344 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈³⁵ClN₃O₂

5

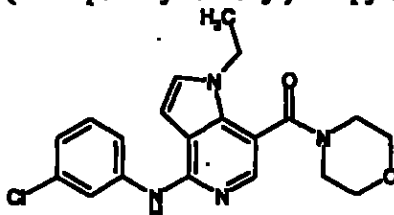
h) 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-ethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid



A mixture of ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (0.160g) and 2M sodium hydroxide (0.5ml) in methanol (1.5ml) was irradiated at 120°C for 3 minutes with microwaves. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was removed, acidified to pH1 and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a white oil (0.020g). LC/MS [MH⁺] 316 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈³⁵ClN₃O₂

15

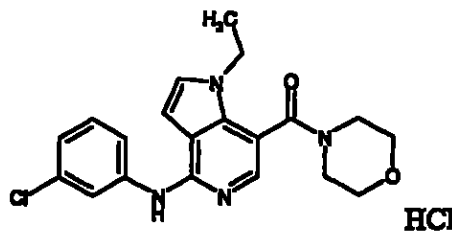
i) *N*-(3-Chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine



A solution of 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-ethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (20mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (15mg), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (11mg), morpholine (11ul) and *N*-ethylmorpholine (32ul) in dimethylformamide (2ml) was stirred under argon over night. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and washed with water. The aqueous layer was acidified with an aqueous 2M hydrochloric acid solution and then extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to afford the title compound as a yellow oil (14mg). LC/MS [MH⁺] 385 consistent with molecular formula C₂₈H₂₁³⁵ClN₄O₂

25

j) *N*-(3-Chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride



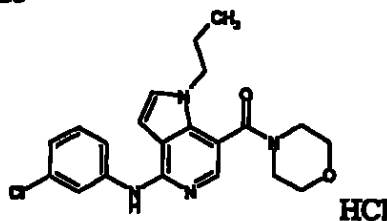
30

12A
135

N-(3-Chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine (14mg) was dissolved in diethyl ether (2ml) and 2M hydrochloric acid solution in diethyl ether added to give a solid precipitate. The diethyl ether was decanted off and the solid dried by evaporation to afford the title compound as a white powder (9mg).

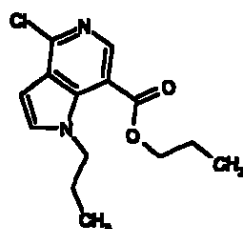
5 LC/MS [MH^+] 385 consistent with molecular formula $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

Example 245: *N*-(3-chlorophenyl)-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1-propyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride



10

(a) Propyl 4-chloro-1-propyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate



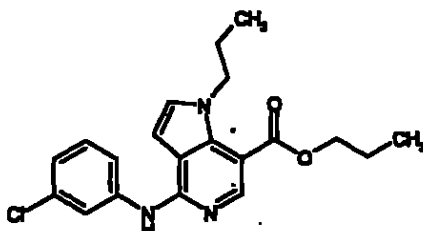
15

Prepared in a similar manner to Example 244(f) using ethyl 4-chloro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (500mg) and 1-iodopropane (0.48ml). Purification was by column chromatography on Flashmaster II eluting with a 30%-70% gradient of ethyl acetate/n-hexane to afford the title compound as a yellow oil (110mg).

LC/MS [MH^+] 281 consistent with molecular formula $C_{14}H_{17}^{35}ClN_2O_2$

20

(b) Propyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-propyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate

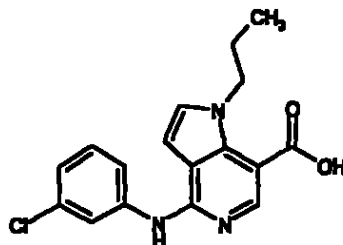


Prepared in a similar manner to Example 244(g) using propyl 4-chloro-1-propyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (110mg) to afford the title compound as a yellow oil (200mg).

25

LC/MS [MH^+] 372 consistent with molecular formula $C_{20}H_{22}^{35}ClN_3O_2$

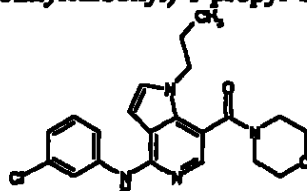
(c) 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-propyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid

135
136

Prepared in a similar manner to Example 244(h) using propyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-propyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate (200mg). Purification was by MDAP to afford the title compound as a white solid (16mg).

- 5 LC/MS $[MH^+]$ 330 consistent with molecular formula $C_{17}H_{16}^{35}ClN_3O_2$

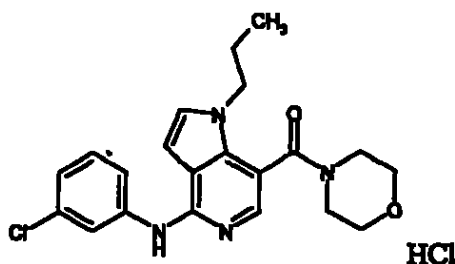
(d) *N*-(3-Chlorophenyl)-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1-propyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine



- 10 Prepared in a similar manner to Example 244(i) using 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-propyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylic acid (16mg) stirring over the weekend rather than overnight to afford the title compound as a white solid (11mg).

LC/MS $[MH^+]$ 399 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O_2$

- 15 (e) *N*-(3-Chlorophenyl)-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1-propyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride

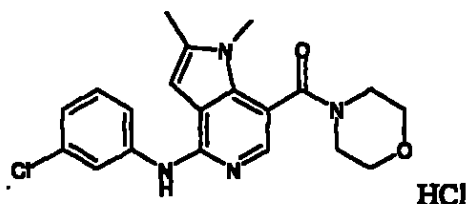


- 20 Prepared in a similar manner to Example 244(j) using *N*-(3-chlorophenyl)-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1-propyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine (11mg) to afford the title compound as a white solid (11mg).

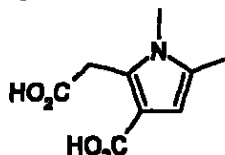
LC/MS 399 consistent with molecular formula $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O_2$

- 25 **Example 246:** *N*-(3-Chlorophenyl)-1,2-dimethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-amine hydrochloride

125
137

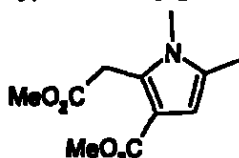


(a) 2-(Carboxymethyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid



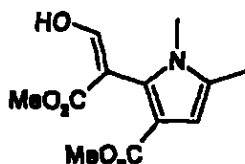
- 5 A mixture of 2-chloro-1,1-bis(methyloxy)propane (31ml), 1,4-dioxan (20ml), water (20ml) and concentrated hydrochloric acid (7.2ml) was heated under reflux for 30 minutes. After cooling in an ice bath, sodium bicarbonate (7.2g) was added portionwise. The mixture which contained 2-chloropropionaldehyde was stirred for a further thirty minutes. In the meantime methylamine (40% in water, 110ml) and water (20ml) were cooled in an ice bath and 1,3-acetonedicarboxylic acid (20g) was added portionwise whilst keeping the temperature below 20°C.
- 10 After cooling to 10°C, the solution containing the 2-chloropropionaldehyde was added slowly whilst keeping the temperature below 15°C. The reaction mixture was stirred at 15°C for one hour, then at room temperature for sixteen hours. The reaction mixture was cooled, acidified to pH 1 by the addition of 5*N* hydrochloric acid, and the resulting solid collected by filtration. The solid was washed with cold water, then diethyl ether. After drying, the solid was washed with diethyl ether,
- 15 and then dried, to afford the title compound as a buff solid 11.85g.
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.15 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 11.98 (br s, 2H).

(b) Methyl 1,5-dimethyl-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxylate



- 20 A mixture of 2-(carboxymethyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (11.85g), *p*-toluenesulphonic acid acid hydrate (5.7g) and methanol (200ml) was heated under reflux for thirty hours, then evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed twice with saturated sodium bicarbonate. The aqueous layers were combined and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, then brine, dried (MgSO₄) and evaporated.
- 25 The crude product was crystallised from methyl *tert*-butyl ether to afford the title compound as a buff solid 2.63g. The mother liquors were evaporated and purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane) to afford a further 3.38g of the title compound.
¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 2.19 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.21 (s, 1H).

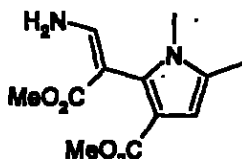
(c) Methyl 2-[1-formyl-2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate

125
138

Sodium hydride (2.29g, 60% dispersion in mineral oil) was added portionwise to a stirred solution of methyl 1,5-dimethyl-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (2.37g) in tetrahydrofuran (30ml) at 20°C. After fifteen minutes the reaction mixture was cooled to 10°C and methyl formate (1.0ml) added. After ten minutes a mixture of methanol (0.05ml) and tetrahydrofuran (1ml) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for sixteen hours. After cooling to 10°C, methanol (0.1ml) was added, the mixture was stirred at room temperature for two hours. After cooling in an ice bath, methanol (8.4ml) was added dropwise, the mixture was stirred for a further fifteen minutes, then evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous ammonium chloride, and then acidified by addition of 5N hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with a second portion of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, then brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The solid residue was washed with hexane and then dried to give the title compound 2.59g as a tautomeric mixture.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 2.21, 2.22 (s+s, 3H), 3.31, 3.34 (s+s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.67, 3.71 (s+s, 3H), 6.26, 6.28 (s+s, 1H), 7.22, 7.92 (s+s, 1H).

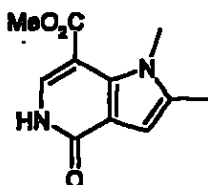
(d) Methyl 2-[2-amino-1-[(methyloxy)carbonyl]ethenyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate



A mixture of methyl 2-[1-formyl-2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (2.59g), ammonium acetate (4.0g) and methanol (50ml) was heated under reflux for 4 hours. After cooling the solvent was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was extracted with 2 further portions of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to afford the title compound 2.5g, as a tautomeric mixture.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 2.18, 2.22 (s+s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.66, (s, 3H), 6.21, 6.31 (s+s, 1H), 6.87, 7.78 (s+s, 1H):

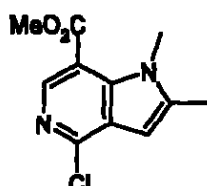
(e) Methyl 1,2-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-7-carboxylate



138
139

A mixture of methyl 2-(2-amino-1-[(methyloxy)carbonyl]ethenyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (1.42g), potassium *tert*-butoxide (0.13g) and dimethylformamide (10ml) was heated under microwave conditions at 160°C for twenty minutes. The solvent was evaporated and then the residue was suspended in water (20ml). 2N hydrochloric acid (0.5ml), then saturated aqueous sodium bicarbonate (1ml) were added and the mixture stirred for one hour. The solid was collected by filtration, washed with water, then diethyl ether, and dried to afford the title compound 0.789g. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.32 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 11.33 (s, 1H).

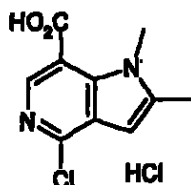
10 (f) Methyl 4-chloro-1,2-dimethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate



15 A solution of methyl 1,2-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (1.311g) in phosphorus oxychloride (7ml) was heated under reflux for four hours, then evaporated under reduced pressure. The residual liquid was added to a mixture of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted with a further portion of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and then water. After filtering the water and ethyl acetate mixture, the organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. Purification by chromatography on silica gel (ethyl acetate/toluene) afforded the title compound as a pale cream solid 1.027g.

20 LC/MS [MH⁺] 239 consistent with molecular formula C₁₁H₁₁³⁵ClN₂O₂

(g) 4-Chloro-1,2-dimethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride

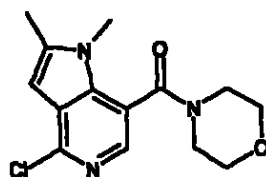


25 A solution of methyl 4-chloro-1,2-dimethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylate (1.027g) in 5N hydrochloric acid was heated under microwave conditions at 120°C for one and a half hours, then evaporated to dryness to afford the title compound as a white solid 1.087g.

LC/MS [MH⁺] 225 consistent with molecular formula C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂

30

(h) 4-Chloro-1,2-dimethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine

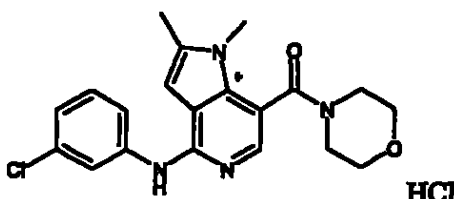


134
140

To a mixture of 4-chloro-1,2-dimethyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride (60mg), *N,N*-diisopropylethylamine (0.2ml) and morpholine (0.04ml) in dry dimethylformamide (2ml) was added *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (131mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed twice with saturated sodium bicarbonate and water, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the title compound as a white foam 68mg.

LC/MS [MH⁺] 294 consistent with molecular formula C₁₄H₁₆³⁵CIN₃O₂

(i) *N*-(3-Chlorophenyl)-1,2-dimethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride



A mixture of 4-chloro-1,2-dimethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (68mg), 3-chloroaniline (0.05ml) and methanesulfonic acid (0.03ml) in dry 1,4-dioxan was heated under microwave conditions at 180°C for fifteen minutes. The reaction mixture was transferred to a round bottom flask and evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate (10ml) and saturated sodium bicarbonate solution and washed with saturated sodium bicarbonate solution and water. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to afford a brown oil. The oil was purified by Biotage chromatography on silica gel loading the column using dichloromethane and eluting with 5% ethyl acetate/hexane (200ml) increasing the percentage of ethyl acetate to 20%, 50% and 100% to afford a white foam. The foam was dissolved in warm ethyl acetate and treated with 1M hydrochloric acid in diethyl ether. The mixture was evaporated, the residue triturated with diethyl ether to afford a white solid which was filtered off, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound (59mg).

LC/MS [MH⁺] 385 consistent with molecular formula C₂₀H₂₁³⁵CIN₄O₂

Formulations for pharmaceutical use incorporating compounds of the present invention can be prepared in various forms and with numerous excipients. Examples of such formulations are given below.

Example 247: Inhalant Formulation

A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, (1 mg to 100 mg) is aerosolized from a metered dose inhaler to deliver the desired amount of drug per use.

Example 248: Tablet Formulation

Tablets/Ingredients

1.	Active ingredient	Per Tablet
	(Compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable derivative)	40 mg

148
141

2.	Corn Starch	20 mg
3.	Alginic acid	20 mg
4.	Sodium Alginate	20 mg
5.	Mg stearate	1.3 mg

5

Procedure for tablet formulation:

Ingredients 1, 2, 3 and 4 are blended in a suitable mixer/blender. Sufficient water is added portion-wise to the blend with careful mixing after each addition until the mass is of a consistency to permit its conversion to wet granules. The wet mass is converted to granules by passing it through an oscillating granulator using a No. 8 mesh (2.38 mm) screen. The wet granules are then dried in an oven at 140°F (60°C) until dry. The dry granules are lubricated with ingredient No. 5, and the lubricated granules are compressed on a suitable tablet press.

10

Example 249: Parenteral Formulation

15

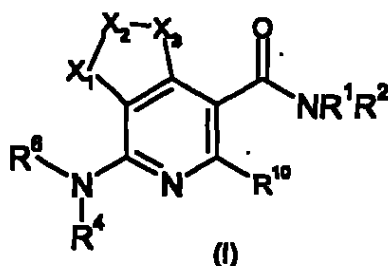
A pharmaceutical composition for parenteral administration is prepared by dissolving an appropriate amount of a compound of formula (I) in polyethylene glycol with heating. This solution is then diluted with water for injections Ph Eur. (to 100 ml). The solution is then rendered sterile by filtration through a 0.22 micron membrane filter and sealed in sterile containers.

142

Claims

1. A compound of formula (I)

5



wherein:

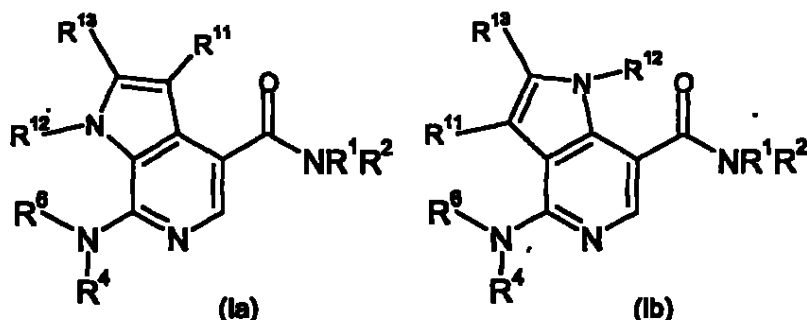
- 10 X_1 is NR^{12} and X_2 and X_3 together form a $-CR^{13}=CR^{11}-$ group or X_3 is NR^{12} and X_2 and X_1 together form a $-CR^{13}=CR^{11}-$ group;
 R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and halosubstituted C_{1-6} alkyl;
 R^2 is hydrogen or $(CH_2)_m R^3$ where m is 0 or 1;
 or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form an optionally substituted 4- to
 15 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;
 R^3 is a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-10} alkyl, a C_{2-10} alkenyl, a C_{3-6} cycloalkenyl, a C_{2-10} alkynyl, a C_{3-6} cycloalkynyl or phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted, or R^5 ;
 R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, halosubstituted C_{1-6} alkyl, $COCH_3$,
 20 and SO_2Me ;
 R^5 is
-
- wherein p is 0, 1 or 2, and X is CH_2 , O, S, or SO_2 ;
 R^6 is unsubstituted or substituted phenyl, unsubstituted or substituted C_{3-6} cycloalkyl or an
 25 unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;
 or R^4 and R^6 together with N to which they are attached form an optionally substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;
 R^7 is OH, C_{1-6} alkoxy, $NR^{1a}R^{1b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ or SO_2R^9 ;
 R^{1a} is H or C_{1-6} alkyl;
 R^{1b} is H or C_{1-6} alkyl;
 30 R^9 is C_{1-6} alkyl;
 R^{10} is hydrogen, substituted or unsubstituted (C_{1-6}) alkyl or chloro;
 R^{11} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;
 R^{12} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;
 35 R^{13} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

142
143

q is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof wherein the compound is not 3-methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide or 3-methyl-7-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein the compound is of formula (Ia) or (Ib):



wherein R¹, R², R⁴, R⁶, R¹¹, R¹² and R¹³ are as defined for compounds of formula (I).

3. A compound as claimed in Claim 1 or 2 wherein R¹ is hydrogen.

4. A compound as claimed in any preceding claim wherein R¹³ is hydrogen.

5. A compound as claimed in any preceding claim wherein R³ is an unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, or an unsubstituted or substituted C₃₋₆ cycloalkyl group.

6. A compound as claimed in any preceding claim wherein R⁴ is methyl or hydrogen.

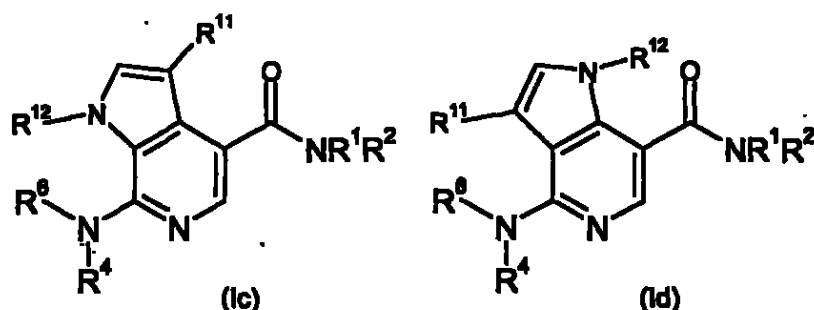
7. A compound as claimed in any one of claims 1, 2, 4 and 6 wherein R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidiny, azapine, or thiomorpholinyl-s,s-dioxide ring.

8. A compound as claimed in any preceding claim wherein R⁶ is a substituted phenyl, cyclohexyl or tetrahydrofuranyl.

9. A compound as claimed in any one of claims 1, 3 to 8 wherein R¹⁰ is hydrogen.

10. A compound as claimed in any preceding claim wherein R¹¹ is methyl or hydrogen.

11. A compound of formula (Ic) or (Id);



5

wherein

 R^1 is selected from hydrogen; R^2 is $(CH_2)_mR^3$ where m is 0 or 1;or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, thiomorpholine-*s,s*-dioxide, azetidiny or azapine ring any of which may be

10 unsubstituted or substituted;

 R^3 is selected from tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, a C_{3-6} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-6} alkyl, or phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted; R^4 is hydrogen or methyl;15 R^8 is phenyl, C_{3-6} cycloalkyl, tetrahydropyran, any of which can be unsubstituted or substituted R^{11} is hydrogen or methyl; R^{12} is hydrogen or methyl;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

20 12. A compound selected from Example 1 to 21 and 24 to 246.

13. A compound selected from

1-[7-(3-Chloro-phenylamino)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone;25 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-7-yl]-1-piperidin-1-yl-methanone;1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-7-yl]-1-morpholin-4-yl-methanone;30 1-[4-(3-Chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-7-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone;-(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-4-amine hydrochloride*N*-(3,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine;35 1-Methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-*N*-(3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine;*N*-(3-Fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine;

145

N-(4-Bromo-3-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine;

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine;

5 1-Methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-*N*-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine;

N-(3-Chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine or
N-(3,5-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-amine
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

10

14. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any preceding claim or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15

15. A pharmaceutical composition as claimed in claim 14 further comprising a pharmaceutical carrier or diluent thereof.

16. A pharmaceutical composition as claimed in claim 14 to 15 further comprising a second therapeutic agent.

20

17. A method of treating mammal for example a human suffering from a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptor which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 13 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

25

18. A method of treatment as claimed in claim 18 wherein the a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptor is an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis

30

19. A method of treatment as claimed in claim 18, wherein the pain is selected from inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, neuropathic pain, lower back pain, muscular skeletal, post operative pain, acute pain and migraine.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/435 A61P29/00 A61P19/02
//(C07D471/04,221:00,209:00)

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)

IPC 7 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, WPI Data, CHEM ABS 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	EP 0 576 357 A (ELF SANOFI; SANOFI) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application page 19, line 59 - page 20, line 7; claim 1	1-19
A	US 5 112 820 A (WARD ET AL.) 12 May 1992 (1992-05-12) cited in the application claim 1	1-19
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

18 August 2005

Date of mailing of the International search report

07/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 spo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Bakboord, J

146
147

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARTH F: "Cannabinoid receptor agonists and antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 301-313, XP002150850 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-19
A	GOYA P ET AL: "RECENT ADVANCES IN CANNABINOID RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 10, 2000, pages 1529-1538, XP001036546 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-19
A	PALMER S L ET AL: "Review: Cannabinergic ligands" CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, LIMERICK, IR, vol. 121, 2002, pages 3-19, XP002977255 ISSN: 0009-3084 the whole document	1-19
A	PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, XP009024282 ISSN: 0967-8298 the whole document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/006182

147
148

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

148
149

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0576357	A	29-12-1993	FR 2692575 A1 24-12-1993
			AT 149489 T 15-03-1997
			AU 4143893 A 06-01-1994
			BR 1100409 A3 13-10-1999
			BR 9302435 A 11-01-1994
			CA 2098944 A1 24-12-1993
			CZ 9301172 A3 16-03-1994
			DE 69308395 D1 10-04-1997
			DK 576357 T3 15-09-1997
			EP 0576357 A1 29-12-1993
			ES 2101258 T3 01-07-1997
			FI 932891 A 24-12-1993
			GR 3023535 T3 29-08-1997
			HU 222577 B1 28-08-2003
			HU 64526 A2 28-01-1994
			IL 106099 A 15-07-1998
			JP 3238801 B2 17-12-2001
			JP 6073014 A 15-03-1994
			MX 9303664 A1 31-01-1994
			NO 932296 A 27-12-1993
			NZ 247961 A 28-08-1995
			RU 2119917 C1 10-10-1998
			SK 65493 A3 02-02-1994
			TW 494096 B 11-07-2002
			US 5624941 A 29-04-1997
			ZA 9304511 A 22-02-1994
US 5112820	A	12-05-1992	NONE

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA

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

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

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

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

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

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

Las indicaciones anteriores y la localización preferente del receptor CB2 en el sistema inmune confirma un papel específico de CB2 en la modulación de la respuesta inmune y anti-inflamatoria frente a estímulos de diferentes fuentes.

Las dimensiones totales de la población de pacientes que padecen dolor son grandes (casi 300 millones), dominadas por los que padecen dolor de espalda, dolor osteoartítico y dolor postoperatorio. También se produce dolor neuropático (asociado con lesiones neuronales tales como las inducidas por la diabetes, VIH, infección por herpes o apoplejías) con una prevalencia menor pero aún sustancial así como el dolor de cáncer.

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

- los que son componentes de respuestas inflamatorias de tejidos (Dolor Inflamatorio);
- los que se producen por una lesión neuronal de alguna forma (Dolor Neuropático).

El dolor inflamatorio crónico consiste predominantemente en osteoartritis, dolor lumbar crónico y artritis reumatoide. El dolor se debe a una lesión y/o inflamación aguda y en curso. Puede ser dolor espontáneo y provocado.

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

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

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

Ahora se está examinando el papel de CB2 en inmunomodulación, inflamación, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, renales y otros estados de enfermedad.
15

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

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

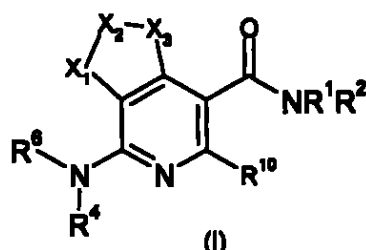
La presente invención también comprende un método para tratar enfermedades
25 mediadas por receptores CB2 en un animal, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):

5



en donde:

- 10 X_1 es NR^{12} y X_2 y X_3 conjuntamente forman un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ o X_2 es NR^{12} y X_1 y X_3 conjuntamente forman un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$;

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con halo;

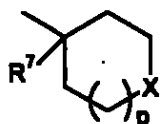
R^2 es hidrógeno o $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 ó 1;

- 15 o R^1 y R^2 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un alquenilo C_{2-10} , un cicloalquenilo C_{3-6} , un alquinilo C_{2-10} , un cicloalquinilo C_{3-8} o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido, o R^3 ;

- 20 R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halo, $COCH_3$, y SO_2Me ;

R^5 es



en donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH_2 , O, S, o SO_2 ;

- 25 R^6 es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático sustituido;

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

R^7 es OH, alcoxi C_{1-6} , $NR^{1a}R^{1b}$, $NHCO R^9$, $NHSO_2R^9$ o SO_2R^9 ;

R^{1a} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^{1b} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

5 R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) sustituido o sin sustituir o cloro;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

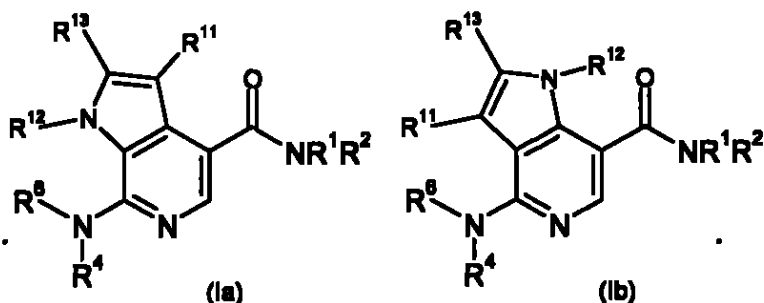
q es 0, 1 ó 2;

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

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

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

20 (Ib):



25 en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

En una realización R^1 es hidrógeno.

En una realización R^{13} es hidrógeno.

En una realización R^2 es $(CH_2)_m R^3$ en donde m es 0 ó 1,

Cuando R^3 o R^6 se seleccionan independientemente entre un grupo heterociclilo no aromático, el anillo puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos. En una realización los heteroátomos se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos de grupos de 4 miembros 2- o 3- azetidino, oxetano, tiooxetano, tioetano-s-óxido y tioetano-s,s-dióxido.

5 Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros en este caso incluyen dioxolano, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno y tetrahydrotiofeno-s,s-dióxido. Un ejemplo adicional es tetrahydrotiofeno-s-óxido. Son ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros morfolino, piperidino, piperazino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, tetrahydrotiopirano-s,s-dióxido, tiomorfolino, tiomorfolino-s,s-dióxido, tetrahydropiridino, dioxano, y tetrahydrotiopirano-1,1-dióxido. Un ejemplo adicional es tetrahydrotiopirano-1-óxido. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 7 miembros azapina u oxapina. Son ejemplos de grupos de 8 miembros azaciclooctano, azaoxaciclooctano o azatiaciclooctano, oxaciclooctano, o tiaciclooctano. Son ejemplos adicionales de grupos de 8 miembros azatiaciclooctano-s-óxido, azatiaciclooctano-s,s-dióxido, tiaciclooctano-s,s-dióxido, y tiaciclooctano-s-óxido.

15 En una realización R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un alqueno C_{2-10} , un cicloalqueno C_{3-8} , un alquino C_{2-10} , o un cicloalquino C_{3-8} , cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido o R^3 .

20 En una realización R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático sin sustituir o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-8} sin sustituir o sustituido o un alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido.

En una realización R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros, no aromático, sin sustituir o sustituido, o un grupo cicloalquilo C_{3-8} sin sustituir o sustituido.

25 En una realización, cuando R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros, no aromático, sin sustituir o sustituido, dicho grupo se selecciona entre tetrahydrofurano, tetrahydropirano, piperidino o morfolino.

En una realización R^3 se selecciona entre tetrahydropirano, tetrahydrofurano, un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, o un grupo fenilo, donde cualquiera de ellos puede estar sin sustituir o sustituido;

30 En una realización R^3 es tetrahydrofurano, tetrahydropirano, o cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo, ciclobutilo o ciclopropilo.

En una realización R^3 es tetrahydrofurano, o cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo ciclobutilo o ciclopropilo.

En una realización R^4 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno, por ejemplo metilo o hidrógeno.

En una realización R^4 es hidrógeno.

Cuando R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido, o cuando R^4 y R^6 tomados junto al átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo aromático opcionalmente sustituido, el anillo puede contener opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos adicionales. El anillo puede estar saturado o insaturado. En una realización los heteroátomos adicionales se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Un ejemplo de un anillo heterociclilo de 4 miembros es azetidino. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 5 miembros pirrolidino y pirazolidino. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 6 miembros morfolino, piperazino o piperidino. Son ejemplos adicionales tetrahidropiridinilo, tiomorfolina-s,s-dióxido. Son ejemplos adicionales tiomorfolino y tiomorfolino-s-óxido. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 7 miembros azapina u oxapina. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 8 miembros azaciclooctano, azaoxaciclooctano o azatiaciclooctano.

En una realización, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, pirrolidino, piperidino, azetidino, azapina, o tiomorfolino-s,s-dióxido.

En una realización, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, pirrolidino, piperidino, azetidino o azapina.

En una realización, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, pirrolidino o piperidino.

En una realización R^6 es fenilo, cicloalquilo C_{3-6} o tetrahidropirano, cualquiera de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido.

En una realización R^6 es fenilo sustituido, ciclohexilo o tetrahidropirano.

En una realización R^6 es un fenilo sustituido.

En una realización, R^4 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, pirrolidino o piperidino.

En una realización R^7 es OH.

En una realización R^{10} es hidrógeno.

En una realización R^{11} es metilo o hidrógeno.

En una realización R^{12} es metilo o hidrógeno.

En una realización R^{13} es metilo o hidrógeno.

En una realización X es CH_2 .

Cuando R^6 está sustituido, puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, pudiendo seleccionarse el sustituyente o sustituyentes entre: alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halo, por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halo, un grupo

alquilsulfonilo C_{1-6} , $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-COOH$, alcoxi C_{1-6} sustituido con halo, por ejemplo, trifluorometoxi y $SO_2NR^{8a}R^{8b}$, en donde R^{8a} y R^{8b} son como se han definido anteriormente.

En una realización R^6 está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

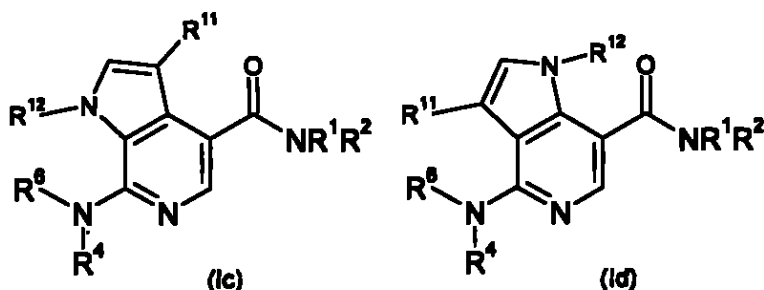
En una realización R^6 está sustituido con halo, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

Cuando R^1 y R^2 o R^4 y R^6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático que está sustituido, o cuando R^3 está sustituido, el sustituyente o sustituyentes puede seleccionarse entre: alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con halo, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} sustituido con halo, por ejemplo, trifluorometoxi, un grupo ciano, halo o un grupo sulfonilo metilsulfonilo, $NR^{8a}R^{8b}$, $CONH_2$, $NHCOCH_3$ ($-O$), $COOH$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ y $NHSO_2CH_3$, en donde R^{8a} y R^{8b} son como se han definido anteriormente.

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

Cuando R^{10} está sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse entre halógenos.

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



20

en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es $(CH_2)_mR^3$, en donde m es 0 ó 1;

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

R^3 se selecciona entre tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado y fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

157
158

R^4 es hidrógeno o metilo

R^6 es fenilo, cicloalquilo C_{3-6} o tetrahidropirranilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

R^{11} es hidrógeno o metilo;

5 R^{12} es hidrógeno o metilo;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto se selecciona entre:

- 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
- 10 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- hidrocloruro de *N*-(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridina-4-amina;
- N*-(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- 15 1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- N*-(3-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- N*-(4-bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- 20 1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-*N*-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina;
- N*-(3,5-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

30 CB1.

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

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

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal de dicho éster o solvato de los compuestos de fórmula (I), o cualquier otro compuesto que tras la administración al receptor sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo. En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal o solvato de un compuesto de fórmula (I).

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales de los compuestos, y que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse en más de una posición.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales mencionadas anteriormente serán sales fisiológicamente aceptables, pero pueden encontrar utilidad otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicas aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, trishidroximetil amino metano, tripropil amina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

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

El término 'halógeno o halo' se usan para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

El término 'alquilo', como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o combinaciones del mismo, por ejemplo un metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo o combinaciones de los mismos.

El término 'alcoxi', como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal ramificada o cíclica que tiene un átomo de oxígeno unido a la cadena, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, i-butoxi, pentoxi, hexiloxi, ciclopentoxi o ciclohexiloxi.

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

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

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

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

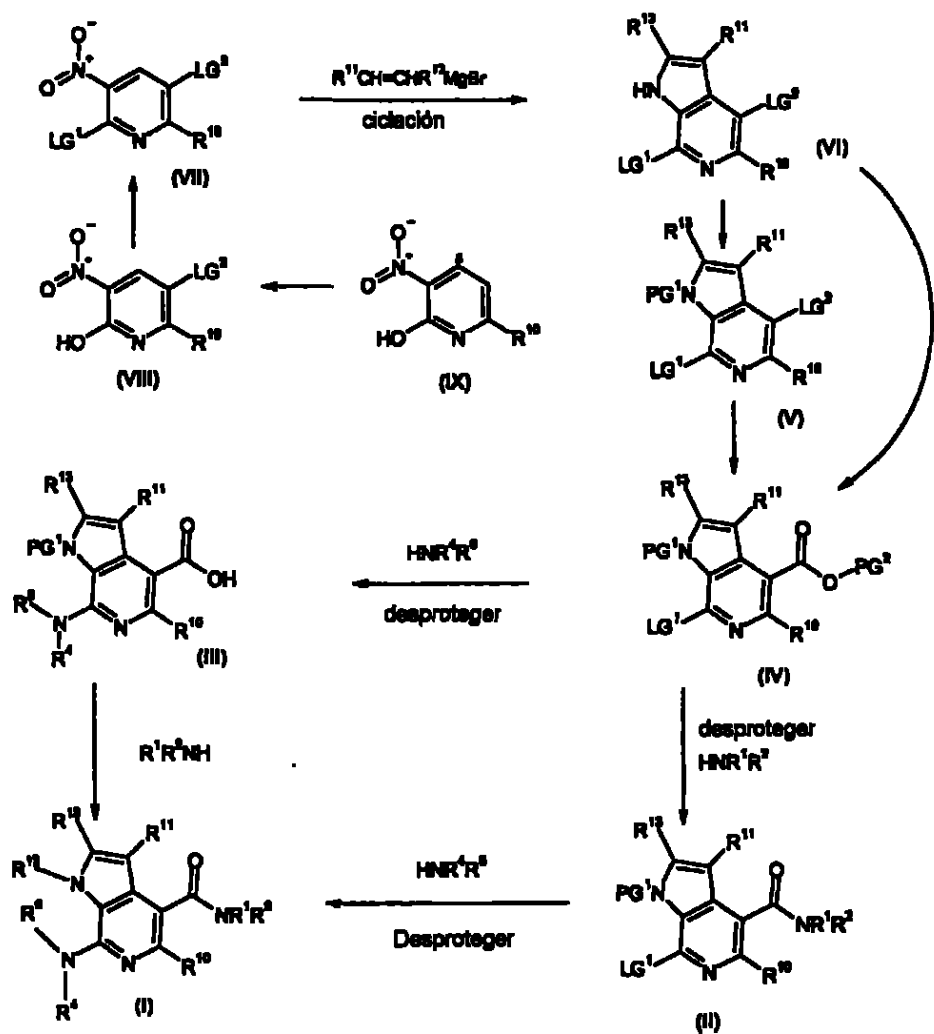
El término 'cicloalquinilo' significa un anillo de carbono no aromático cerrado que contiene uno o más triples enlaces de carbono, por ejemplo ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclohexinilo o combinaciones de los mismos.

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

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

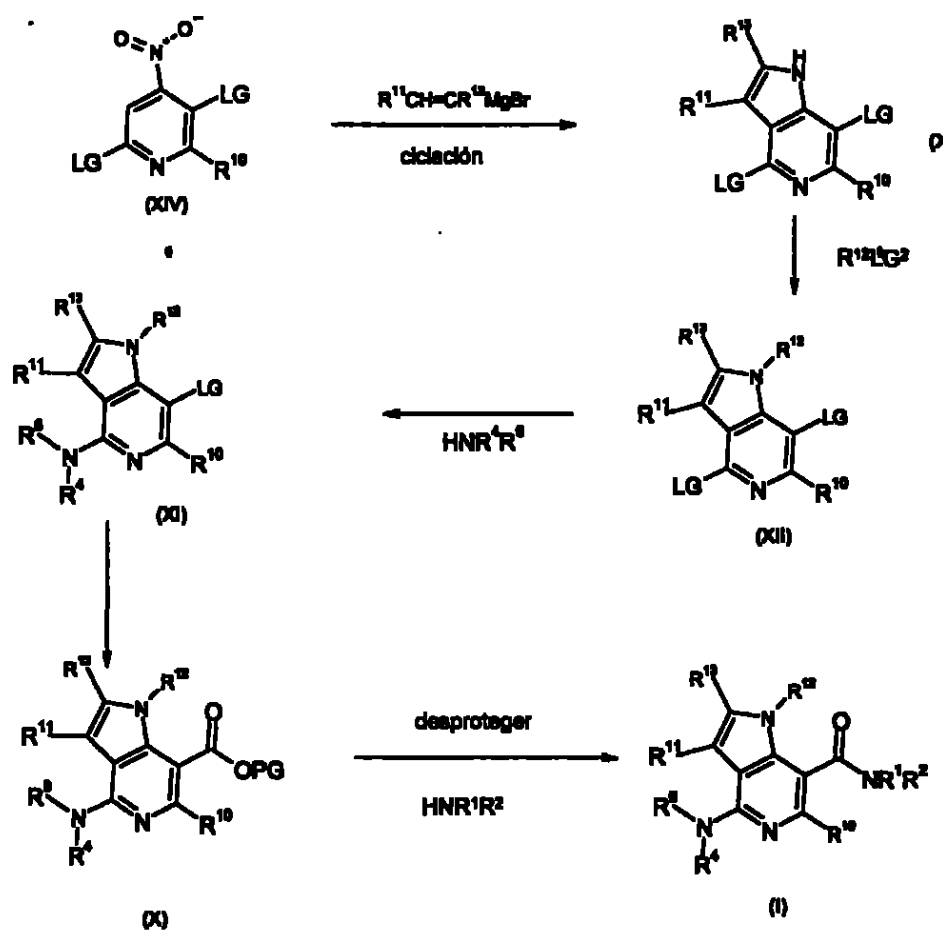
160
161

Esquema 1



- 5 donde LG¹ es un grupo saliente, por ejemplo halo, por ejemplo cloro, LG² es un grupo saliente, por ejemplo halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, PG¹ es un grupo protector tal como t-butildimetilsilanilo o éster t-butilico, o R¹², PG² es un grupo protector tal como etilo, y R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido para los compuesto de fórmula (I).
- 10 Los compuestos de fórmula (I) donde X₃ es NR¹² pueden prepararse como se indica en el esquema 2:

Esquema 2:



- 5 donde LG es un grupo saliente, por ejemplo halo, LG^2 es un grupo saliente, por ejemplo halo o OSO_2W donde W puede ser trifluorometilo, metilo o fenilo, PG es un hidrógeno o etilo y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

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

The reaction scheme illustrates the synthesis of pyrazoloquinoline derivatives (I) through two parallel pathways starting from a common precursor (XXII).

Common Precursor (XXII): A substituted pyrazole derivative with a carboxylic acid group and a chlorine atom.

Pathway 1 (Left):

- XXII + XXIV (amine) → XXIII:** Cyclization reaction.
- XXIII → XXVI:** Esterification reaction.
- XXVI → XXVIII:** Cyclization reaction (except when R¹⁰ is chlorine).
- XXVIII → (I):** Final cyclization reaction.

Pathway 2 (Right):

- XXII + XXIV (amine) → XXIII:** Cyclization reaction.
- XXIII → XXIX:** Esterification reaction.
- XXIX → XXXI:** Cyclization reaction.
- XXXI → (I):** Final cyclization reaction.

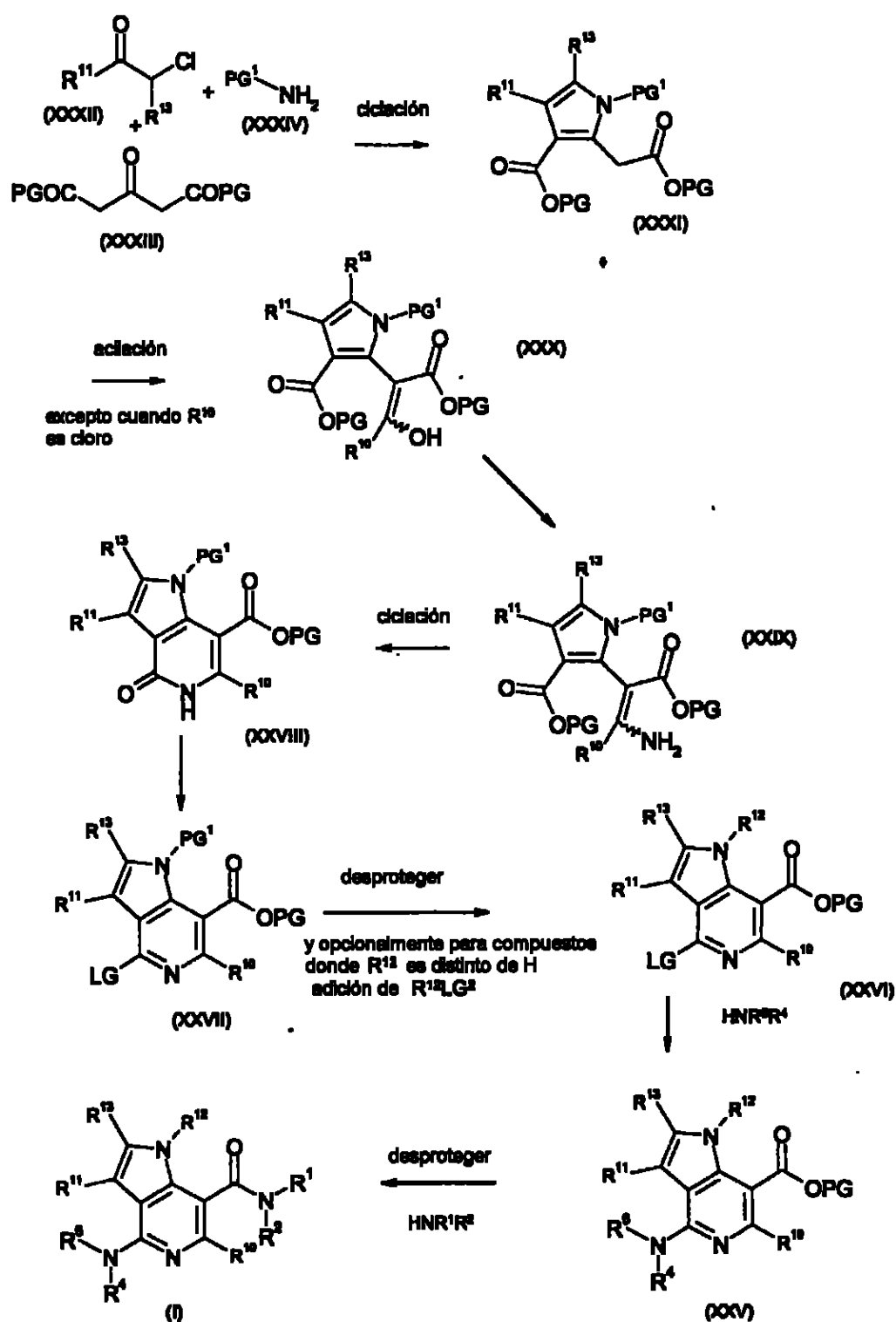
The scheme includes various R groups (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³) and protecting groups (OPG, LG).

donde LG es un grupo saliente, por ejemplo halo, PG es un hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, y R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que X³ es NR¹² pueden prepararse como se indica en el esquema 4:

165

Esquema 4:



donde PG es alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo o etilo, PG¹ es parametoxi bencilo, y R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

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

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y más adelante, excepto por el hecho de que uno o más átomos se han remplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I y ¹²⁵I.

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ³H o ¹⁴C son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ¹¹C y ¹⁸F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ¹²³I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ²H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y siguientes de esta invención generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos presentados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

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

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

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

- Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Puede producirse lesión neuronal en los nervios periféricos,
- 25 raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o caso que hizo que precipitaran. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un traumatismo físico,
- 30 amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, rara vez se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y penetrante espontáneo o quemazón en curso. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no

- dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

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

- Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, eccemas, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido del ojo (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad de colombófilo, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia plástica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus sistémico eritematoso, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, por ejemplo, esquizofrenia, depresión (término que se usa para incluir depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores individuales o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o inicio después del parto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos con un inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica y fobia social, depresión que acompaña a la demencia, por ejemplo, del tipo Alzheimer, trastorno esquizoafectivo o de tipo deprimido, y trastornos depresivos debidos a afecciones médicas generales (que incluyen, pero sin limitación, infarto de miocardio, diabetes, interrupción del embarazo o aborto, etc.), trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés post-traumático, trastornos de memoria incluyendo demencia, trastornos amnésicos y pérdida de memoria asociada con la edad, trastornos de comportamiento de la alimentación, incluyendo anorexia nerviosa y bulimia

120

nerviosa, disfunción sensual, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano, disomnio, insomnio, anea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia por abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos del tipo de fenciclidina), opiáceos (por ejemplo cannabis, heroína, morfina),
 5 anfetamina o fármacos relacionados con anfetamina (por ejemplo, dextroanfetamina, metilamfetamina) o una combinación de los mismos.

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

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

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

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

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

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

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano que padece una afección que está mediada por la actividad de receptores de cannabinoides 2, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano que padece un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos, comprimidos, cápsulas y grageas. Una formulación líquida generalmente constará de una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo etanol, aceite de oliva, glicerina, glucosa (jarabe) o agua con un agente aromatizante, de suspensión o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido

171
172

esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente o un semisólido, por ejemplo mono o di-glicéridos de ácido cáprico, Gelucire™ y Labrasol™, o una cubierta de cápsula dura, por ejemplo de gelatina. Cuando la composición

5 está en forma de una cápsula de cubierta blanda, por ejemplo, de gelatina, puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas o aceites acuosos, y se incorporan en una cubierta de cápsula blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o derivado en un vehículo acuoso o no acuoso estéril, que opcionalmente contiene

10 un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de arachis o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un

15 propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

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

20 sintéticos.

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

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

25 administrar una sola dosis.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene convenientemente de 0,001 mg a 500 mg, por ejemplo de 0,01 mg a 500 mg, tal como de 0,01 mg a 100 mg, y cada unidad de dosificación para la administración parenteral contiene convenientemente de 0,01 mg

30 a 100 mg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como ácido libre. Cada unidad de dosificación para la administración de supositorios contiene convenientemente de 0,001 mg a 500 mg, por ejemplo de 0,01 mg a 500 mg, tal como de 0,01 mg a 100 mg. Cada unidad de dosificación para administración intranasal

contiene convenientemente 1-400 mg y de manera adecuada de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica convenientemente contiene de 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I).

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

Puede ser ventajoso preparar los compuestos de la presente invención como nanopartículas. Esto puede mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos. Para los fines de la presente invención, "nanoparticulado" se define como partículas sólidas, teniendo 50% de las partículas un tamaño menor de 1µm, por ejemplo menor de 0,75µm.

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

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

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

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

12/1

- Patente de Estados Unidos N° 4.826.689 de Violanto & Fischer, Patente de Estados Unidos N° 5.145.684 de Liversidge et al
- Patente de Estados Unidos N° 5.298.262 de Na & Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.302.401 de Liversidge et al
- 5 Patente de Estados Unidos N° 5.336.507 de Na & Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.340.564 de Illig & Sarpotdar
- Patente de Estados Unidos N° 5,346,702 de Na Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5,352,459 de Hollister et al
- Patente de Estados Unidos N° 5.354.560 de Lovrecich, Patente de Estados Unidos N° 5.384.124
- 10 de Courteille et al, Patente de Estados Unidos N° 5.429.824 de June, Patente de Estados Unidos N° 5.503.723 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.510.118 de Bosch et al, Patente de Estados Unidos N° 5.518 de Bruno et al, Patente de Estados Unidos N° 5.518.738 de Eickhoff et al, Patente de Estados Unidos N° 5.534.270 de De Castro, Patente de Estados Unidos N° 5.536.508 de Canal et al, Patente de Estados Unidos N° 5.552.160 de Liversidge et al, Patente
- 15 de Estados Unidos N° 5.560.931 de Eickhoff et al, Patente de Estados Unidos N° 5.560.932 de Bagchi et al, Patente de Estados Unidos N° 5.565.188 de Wong et al, Patente de Estados Unidos N° 5.571.536 de Eickhoff et al, Patente de Estados Unidos N° 5.573.783 de Desieno & Stetsko, Patente de Estados Unidos N° 5.580.579 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.585.108 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.587.143 de Wong, Patente de Estados
- 20 Unidos N° 5.591456 de Franson et al, Patente de Estados Unidos N° 5.622.938 de Wong, Patente de Estados Unidos N° 5.662.883 de Bagchi et al, Patente de Estados Unidos N° 5.665.331 de Bagchi et al, Patente de Estados Unidos N°. 5.718.919 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.747.001 de Wiedmann et al, documentos WO93/25190, WO96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 y
- 25 WO 01/41760.

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

- El proceso de la presente invención puede usar una etapa de trituración en húmedo realizada en un molino tal como un molino de dispersión para producir una forma
- 30 nanoparticulada del compuesto. La presente invención puede ponerse en práctica usando una técnica de trituración en húmedo convencional, tal como la descrita en Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Capítulo 2, "Milling" pág.45 (1986).

En otra mejora, el documento WO02/00196 (SmithKline Beecham plc) describe un procedimiento de trituración en húmedo usando un molino en el que al menos algunas de las

174
175

superficies están hechas de nylon (poliamida) que comprende uno o más lubricantes internos, para uso en la preparación de partículas sólidas de un fármaco en forma nanoparticulada.

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

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

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

El medio acuoso puede comprender además uno o más vehículos solubles en agua farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la estabilización estérica y el posterior procesamiento del compuesto (I) después de la trititación para dar una composición farmacéutica por ejemplo, por secado por pulverización. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la estabilización estérica y el secado por pulverización son tensioactivos tales como poloxámeros, lauril sulfato sódico y polisorbatos, etc; estabilizantes tales como celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa; y vehículos tales como carbohidratos, por ejemplo manitol.

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

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

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

175
176

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

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

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

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

Los compuestos para el receptor COX-2 para uso en la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inhibidores de la COX-2, tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib o COX-189; inhibidores de la 5-lipooxigenasa; AINE, tales como aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; DMARD tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueantes de los canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA, tales como antagonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptina; antiepilépticos estabilizadores de neuronas; inhibidores de la captación monoaminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁ tales como triptanos, por ejemplo sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan o rizatriptan; ligandos del receptor EP₁, ligandos del receptor EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y

176
177

antagonistas de EP₃; ligandos del receptor de bradiquinina y ligandos del receptor de vanilloides, fármacos contra la artritis reumatoide, por ejemplo fármacos anti-TNF, por ejemplo enbrel, remicade, fármacos anti-IL-1, DMARDS por ejemplo leflunamida o compuestos 5HT₆. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos
5 pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

En las Patentes de Estados Unidos N° 5.474.995; en los documentos US5.633.272; US5.466.823, US6.310.099 y US6.291.523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18374, se describen otros inhibidores de la COX-2.

10 Los compuestos que actúan sobre 5HT₆ adecuados para una combinación conveniente para el tratamiento, por ejemplo, de la enfermedad de Alzheimer o el aumento cognitivo, puede seleccionarse entre SGS518 (Saegis), BGC20 761 (BTG descrito en WO00/34242), WAY466 (Wyeth), PO4368554 (Hoffman le Roche), BVT5182 (Biovitron) y LY483518 (Lily), SB742457 (GSK) y/o compuestos descritos como los Ejemplos 1 a 50 en el documento
15 WO03/080580.

El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT₃, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.
20

Los antagonistas de 5HT₃ adecuados que pueden usarse en combinación del compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, ondansetron, granisetron, metoclopramida.

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

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

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

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

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

177
178

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

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

Se hace referencia a la Patente de Estados Unidos 5.998.428, que describe estos métodos con más detalle. Se incorpora en este documento como si se indicara con detalle.

Convenientemente, los inhibidores de PDE4 son los inhibidores de PDE4 que tienen una relación de CI_{50} mayor de 0,5, y particularmente los compuestos que tienen una relación mayor de 1,0.

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

Otro aspecto de la invención es un método para tratar trastornos pulmonares, por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad de colombófilo, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y tos o un trastorno que puede tratarse con un broncodilatador, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad eficaz de un modulador de

178
179

CB o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

Otro aspecto de la invención es un envase para el paciente que comprende una cantidad eficaz de un modulador de CB2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable.

15 Son posibles compuestos de actuación sobre PDE4 *cis* [ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxilato] también conocido como cilomilast o Ariflo[®], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, y *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Pueden fabricarse por los procesos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.449.686 y 5.552.438. Son otros
20 inhibidores de PDE4, inhibidores específicos, que pueden usarse en esta invención AWD-12-281 de ASTA MEDICA (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); un derivado de
25 benzodioxol Kyowa Hakko descrito en el documento WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (N° de referencia CAS 162401-32-3) y una flalazinona (documento WO 99/47505) de Byk-Gulden (ahora Altana); o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1): 162).

30 En las páginas 2 a 15 del documento WO01/13953 se describen otros inhibidores de PDE4. Se seleccionan específicamente arofilina, atizoram, BAY-19-8004, benafentrina, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfilina, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufilina, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafilina, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifilina, piclamilast, rolipram, RPR-

129
180

117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066, SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafertrina, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 y zardaverina.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la aterosclerosis en combinación con un agente hiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginal, antihipertensión o un agente para reducir Lp(a).

- 10 Los ejemplos de los anteriores incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores a la insulina y antagonistas de los canales de calcio. Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham). Son ejemplos de agentes contra la hipertensión
- 15 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina-II, inhibidores de ACE / NEP, bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de PDE y bloqueantes de aldosterona.

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

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

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

128
121

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

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

10 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los especialistas en la técnica.

15 **Determinación de la actividad agonista del receptor de cannabinoides CB1**

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

Método experimental

20 Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor de cannabinoides CB1 humano por integración de un cassette de expresión en el locus cromosómico *ura 3* de la cepa de levaduras MMY23. Este cassette constaba de una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB1 humano flanqueada por el promotor de levadura GPD en el extremo 5' de CB1 y una secuencia terminadora de la transcripción en el extremo 3' de CB1. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero en la que
25 los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 se reemplazan por los 5 aminoácidos C-terminales de Goi3 humana (como se describe en Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se cultivaron a 30°C en medio de levaduras Synthetic Complete (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), *Métodos en Enzymology*, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO₆₀₀/ml).

30 Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE₅₀ (la concentración requerida para producir 50% de la respuesta máxima) se estimaron usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de NUNC (96 ó 384 pocillos). Las células se suspendieron a una

densidad de 0,2 DO₆₀₀/ml en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y se suplementaron con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M, pH 7,0, y fluoresceína di-β-D-glucopiranosido (FDGlu) 20 μM. Esta mezcla (50 μl por pocillo para placas de 384 pocillos, 200 μl por pocillo para placas de 96 pocillos), se añadió al agonista en las

5 placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu a fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levadura endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonistas, usando un lector de placas de microtitulación Spectrofluor (Tecan; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). La

10 fluorescencia se representó contra la concentración de compuesto y la curva iterativamente se ajustó usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. La eficacia (E_{max}) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{max} = \frac{Max_{[compuesto\ X]} - Min_{[compuesto\ X]}}{Max_{[HU210]} - Min_{[HU210]}} \times 100\%$$

donde Max_[compuesto X] y Min_[compuesto X] son el máximo y el mínimo ajustados

15 respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y Max_[HU210] y Min_[HU210] son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en ToCris). Los valores de la relación molar equieficaz (EMR) se calcularon a partir de la ecuación

$$20 \quad EMR = CE_{50\ [compuesto\ X]} / CE_{50\ [HU210]}$$

Donde CE_{50 [compuesto X]} es la CE₅₀ del compuesto X y CE_{50 [HU210]} es la CE₅₀ de HU210.

Los compuestos de los Ejemplos ensayados de acuerdo con este método tenían valores de CE₅₀ >1.000 nM y/o una eficacia de <30% en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado, excepto por el ejemplo 124 (508 nM, 75%), Ejemplo 130 (897nM, 30%), Ejemplo 237

25 (738 nM, 92%) y Ejemplo 162 (801 nM, 33%)

Determinación de la actividad agonista del receptor de cannabinoides CB2

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

Método experimental

30 Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor de cannabinoides CB2 humano por integración de un cassette de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levaduras MMY23. Este cassette constaba de una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB2 humano flanqueada por el promotor de levadura GPD en el extremo 5' de CB2 y una secuencia terminadora de la transcripción en el extremo 3' de CB2.

MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levadura/mamífero en la que los 5 aminoácidos C-terminales de G α 1 se reemplazan por los 5 aminoácidos C-terminales de G α i3 humana (como se describe en Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se cultivaron a 30°C en medio de levaduras Synthetic Complete (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), Métodos en Enzymology, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO₆₀₀/ml).

Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE₅₀ (la concentración requerida para producir 50% de la respuesta máxima) se estimaron usando diluciones entre 3 y 5 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de NUNC (384 pocillos). Las células se suspendieron a una densidad de 0,2 DO₆₀₀/ml en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y se suplementaron con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M, pH 7,0, y fluoresceína di- β -D-glucopiranosido (FDGlu) 20 M. Esta mezcla (50 μ l por pocillo) se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu a fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levaduras endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonistas, usando un lector de placas de microtitulación de fluorescencia (Tecan Spectrofluor o LJI Analyst, longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). La fluorescencia se representó contra la concentración de compuesto y la curva iterativamente se ajustó usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. La eficacia (E_{max}) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{max} = \frac{Max_{[compuesto\ X]} - Min_{[compuesto\ X]}}{Max_{[HU210]} - Min_{[HU210]}} \times 100\%$$

donde Max_[compuesto X] y Min_[compuesto X] son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y Max_[HU210] y Min_[HU210] son el máximo y el mínimo ajustado respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en ToCris). Los valores de la relación molar equieficaz (EMR) se calcularon a partir de la ecuación

$$EMR = EC_{50} [compuesto\ X] / EC_{50} [HU210]$$

Donde CE₅₀ [compuesto X] es la CE₅₀ del compuesto X y CE₅₀ [HU210] es la CE₅₀ de HU210.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 6, 24 a 36 y 51 a 62, 64 a 66, 73 a 87, 101 a 182, 188 a 205 y 222 a 245 ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores de CE₅₀ de <300 nM y valores de eficacia de >50% en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado.

183
184

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

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

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

Método experimental

10 Medición de los efectos agonistas de CB2 en un ensayo de gen indicador

Se determinaron los efectos agonistas sobre CB2 usando un ensayo de gen indicador. Estos estudios se realizaron usando una línea celular CHO-K1 que expresaba receptores CB2 humanos recombinantes (células CHO-K1 CB2 CRE-LUC). Estas células además expresan una construcción de gen indicador "CRE-LUC" que comprende el gen de la luciferasa bajo el control de múltiples promotores de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc. En estas células, los aumentos de los niveles de AMPc intracelulares conducen a la transcripción del gen de la luciferasa y la posterior producción de luciferasa. La expresión de luciferasa se mide por adición a las células de una mezcla patentada que contiene luciferina, el sustrato de la luciferasa (Lucite, Perkin Elmer, N° de Cat. 6016919). La reacción resultante conduce a la generación de luz, que se mide en un contador de centelleo TopCount. En las células CHO-K1 CB2 CRE-LUC, la forskolina produce un notable aumento de la expresión de luciferasa y los agonistas de CB2 inhiben esta respuesta. Las células CHO-K1 CB2 CRE-LUC expresan rutinariamente un alto nivel de actividad del receptor CB2 constitutivo. Esto se solucionó en estos experimentos pre-tratando las células con el agonista inverso SR144528, durante 30-60 minutos antes del uso. Se ha demostrado que este tratamiento elimina la actividad constitutiva del receptor CB2 (Bouaboula et al., 1999).

Métodos

Se cultivaron células CHO-K1 CB2 CRE-LUC en medio DMEM/F12 más glutamax I (Gibco N° de Cat. 31331-028), suplementado con FB al 9% FBS (Gibco, N° de Cat. 16000-040) y 0,5 mg.ml⁻¹ de G418 (Gibco, N° de Cat. 10131-027) y 0,5 mg.ml⁻¹ de Higromicina (Invitrogen, N° de Cat. 10687-010). Las células se cultivaron como un cultivo de monocapa en matraces Nuncion ventilados de 162 cm² (NUNC, N° de Cat. 178883) en 27,5 ml de medio en un atmósfera humidificada con 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C. Cuando se llegó a la confluencia, el medio de crecimiento se reemplazó por medio de DMEM/F12 (Gibco, N° de Cat. 31331-028)

184
185

que contenía 100 nM del agonista inverso de CB2, SR144528, y las células se incubaron a 37°C durante 30-60 minutos. Los matraces se aclararon dos veces con 25 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS, Gibco N° de Cat. 14190-094) y después se recogieron por incubación durante 10 minutos en 10 ml de Versene (Gibco, N° de Cat. 15040-033). Las células se separaron del matraz por un golpe rápido y la suspensión celular se llevó a 50 ml con PBS y se centrifugó a 250 x g durante 5 minutos. El sedimento celular se resuspendió en 24 ml de tampón de ensayo DMEM/F12 sin rojo de fenol (Gibco, N° de Cat. 11039-021) y se añadieron 50 µl de suspensión celular (aproximadamente 50.000 células) a placas de 96 pocillos (Costar, N° de Cat. 3904 - placas de pocillos negros de fondo transparente) que contenían 50 µl del agonista de ensayo en forskolina 2 µM (concentración de ensayo final de FSK 1µM). Los agonistas de ensayo se prepararon como soluciones 10 mM en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo DMEM/F12 sin rojo de fenol que contenía forskolina 2 µM para producir una solución 20 µM de agonista de ensayo. Después se prepararon diluciones en serie de agonista de ensayo en el tampón de ensayo que contenía forskolina y cada agonista de ensayo se examinó rutinariamente en un intervalo de concentraciones de ensayo final de 10 µM a 10 nM (o menor si se requiere). Las placas se mezclaron en un agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) y después se centrifugaron brevemente (5-10 s) a 250 x g, se pusieron en una Bioplate sin sus bordes, y se incubaron durante 4-5 h en una atmósfera humidificada con 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C. Las placas de 96 pocillos se retiraron del incubador y se pusieron a TA durante 10-15 minutos antes de la adición de 25 µl de solución de Luclite, preparada de acuerdo con la instrucciones del fabricante. Las placas se cerraron herméticamente con Topseal A (Perkin Elmer, N° de Cat. 6005185), se mezclaron en un agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) y después se centrifugaron brevemente (5-10 s) a 250 x g. Finalmente, se midió la luminiscencia usando un contador de centelleo Packard TopCount.

25 Análisis de los Datos

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

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 24 ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores medios de pEC₅₀ de >7,4. Se descubrió que otros compuestos de los Ejemplos que se ensayaron eran activos excepto los compuestos de los Ejemplos 22 y 23.

Referencia

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

5

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitantes de las realizaciones de la presente invención.

Abreviaturas:

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

15

Condiciones, Hardware y Software usados para la Autopurificación dirigida a masas usada para los Ejemplos 1 a 24 Ruta 1

Hardware

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

Software

Micromass Masslynx versión 3.5

- 25 **Columna:**

La columna usada típicamente es una columna Supelco ABZ+ cuyas dimensiones son 10 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partículas en fase estacionaria es 5 µm.

Disolventes

- A. Disolvente acuoso= Agua + Ácido Fórmico al 0,1%
- 30 B. Disolvente orgánico = MeCN: Agua 95:5 + Ácido Fórmico al 0,05%
- Disolvente de constitución = MeOH: Agua 80:20 + Acetato Amónico 50 mM
- Disolvente de aclarado de la aguja = MeOH: Agua: DMSO 80:10:10

Métodos

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

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

Método 1 MDP 1,5-2,2 = 0-30%B

Método 2 MDP 2,0-2,8 = 5-30% B

5 Método 3 MDP 2,5-3,0 = 15-55%B

Método 4 MDP 2,8-4,0 = 30-80% B

Método 5 MDP 3,8-5,5 = 50-90% B

Condiciones usadas para los Sistemas de LCMS Analíticos

Hardware

10 Bomba de gradiente Agilent 1100

Automuestreador Agilent 1100

Detector PDA Agilent 1100

Desgasificador Agilent 1100

Espectrómetro de masas Micromass ZQ

15 PL-ELS 1000

Software

Micromass Masslynx versiones 3.5/4.0

Columna:

La columna usada es una Supelcosil ABZ+PLUS, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 33 mm. El

20 tamaño de partículas de la fase estacionaria es 3 mm.

Disolventes

A: Disolvente acuoso= Acetato Amónico 10 mM + Ácido Fórmico al 0,1%

B: Disolvente orgánico =Acetonitrilo al 95 % + Ácido Fórmico al 0,05%

Método

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

Caudal

El método anterior tiene un caudal de 3 ml/mins

30

Condiciones usadas para la RMN

Hardware

Bruker 400 MHz Ultrashield

Automuestreador Bruker B-ACS60

187
188

Consola Bruker Advance 400

Software

Interfase del usuario - RMN Kiosk

Software de control - XWin RMN versión 3.0

5 Condiciones usadas para el Biotage Horizon.

Columna: Biotage C18HS 25+S

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

Disolvente A= Agua , B= Acetonitrilo

Gradiente:

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

Condiciones usadas para el Microondas

Hardware

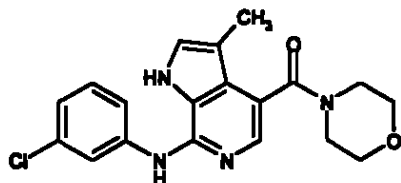
15 Se usaron instrumentos Personal Chemistry Creator o Personal Chemistry Optimiser.

Especificaciones

Temperatura de calentamiento hasta 250°C

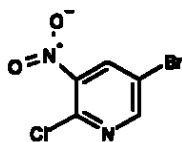
Radiación de microondas 50-300 W a 2,45 GHz

20 **Ejemplo 1 y 1a: 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-Il]-1-morfolln-4-il-metanona y su sal hidrocioruro**



Método 1.

25 **(a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitro-piridina**



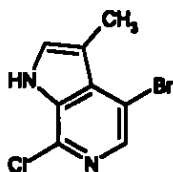
Una suspensión de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-piridina (10 g; ej. Maybridge) en oxicloruro de fósforo (10 ml) se calentó a 130°C para dar una solución roja. La solución se calentó a 130°C

durante 2,5, La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y después se neutralizó por la adición en porciones de bicarbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10,28 g).

5 RMN (d^6 -DMSO) δ 8,93 (2H, s).

LC/MS $t = 2,6\text{min}$, $[\text{MH}^+]$ + acetonitrilo 279 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_2^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

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



10

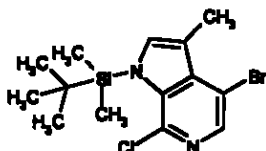
A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina, (10,28 g) en tetrahidrofurano seco (450 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 1-propenilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano; 305 ml), manteniendo al temperatura interna por debajo de -70°C . La solución se dejó calentar a -40°C durante 1h y después se inactivó con cloruro amónico saturado (350 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite pardo. La mezcla se disolvió en éter y el sólido retirado por filtración se evaporó. El residuo se disolvió en éter, se cargó en cuatro muestras de sílice Biotage y se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (4 x 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano (1 l) seguido de acetato de etilo al 15%/isohexano (1 l). Las fracciones que contenían el producto de las cuatro columnas se combinaron y se evaporaron para producir un sólido naranja. El sólido naranja se trituró con isohexano, se filtró y se lavó con isohexano y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. (1,07 g).

25

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,45 (3H, s), 7,58 (1H, d), 7,97 (1H, s), 12,10 (1H, s).

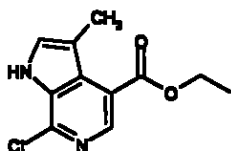
LC/MS $t = 3,1\text{min}$, $[\text{MH}^+]$ 247 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_6^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2$

(c) 4-Bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanyl)-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



- A una solución de 4-bromo-7-cloro-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina (1,07 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 384 mg). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución después se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (2 ml) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La solución se almacenó a 5°C durante una noche. La solución se repartió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite pardo (2 g). El residuo se usó en la siguiente etapa (d) sin purificación adicional.

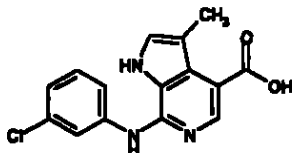
(d) éster etílico del ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico



- Se burbujó monóxido de carbono a través de una mezcla de 4-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silil)-7-cloro-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina bruta (2 g) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (155 mg) en etanol (20 ml) y trietilamina (7,5 ml) durante 15 minutos. Después se acopló un condensador de reflujo con un globo de monóxido de carbono y la mezcla se agitó a 80°C una noche. Se añadieron 160 mg más de catalizador y se saturó de nuevo en gas monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la solución se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano (2 l) seguido de acetato de etilo al 15%/isohexano. Las fracciones puras se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (185 mg).
- RMN (d⁶-DMSO) δ 1,35 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,65 (1H, d), 8,32 (1H, s), 12,10 (1H, s).
- LC/MS t = 2,7 min, [MH⁺] 239 coherente con la fórmula molecular C₁₁H₁₁³⁵ClN₂O₂

1910
191

(e) ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



- 5 Una mezcla de éster del ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (180 mg), 3-cloroanilina (160 μ l), y ácido metanosulfónico (98 μ l) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se suspendió en etanol (6 ml) y se trató con una solución de hidróxido potásico (170 mg) en etanol (2 ml) y después se calentó a reflujo durante una noche. El etanol se evaporó y se reemplazó con metanol
- 10 (8 ml) y se añadió hidróxido potásico (56 mg) y después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en agua, que se lavó dos veces con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó después con ácido clorhídrico concentrado para producir un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó por succión y se secó adicionalmente para producir el compuesto del título (178 mg).
- 15 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,40 (3H, s), 7,32 (1H, d), 7,50-7,57 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 11,00 (1H, s), 12,55 (1H, s).
LC/MS t = 2,6 min, $[MH^+]$ 302 coherente con la fórmula molecular $C_{13}H_{12}^{35}ClN_3O_2$

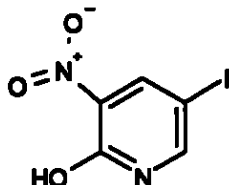
(f) 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

20

- A una solución de ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (34 mg) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió 4-etilmorfolina (57 μ l), morfolina (19 μ l), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (24 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (26 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La
- 25 dimetilformamida se evaporó y el residuo se trituró con bicarbonato sódico al 5% para dar un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó minuciosamente con agua y se secó sobre hidróxido sódico a 50°C para producir 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (22 mg).
- 30 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,14 (3H, s), 3,25-3,67 (8H, m a), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 8,23 (1H, t), 8,99 (1H, s), 11,15 (1H, s).
LC/MS t = 2,3 min, $[MH^+]$ 371 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$

Método 2: Sal hidrocloreto de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

5 (a) 5-Yodo-3-nitro-piridin-2-ol

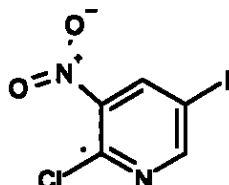


Una suspensión de 2-hidroxi-3-nitropiridina (puede adquirirse de Aldrich) (51,4 g) en ácido acético (230 ml), agua (50 ml), ácido sulfúrico concentrado (7 ml) y ácido peryódico (17,6 g) se agitó a 90°C durante 15 minutos, después de lo cual se obtuvo una solución. Se añadieron en porciones cristales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

15 RMN (d^6 -DMSO) δ 8,14 (1H, d), 8,53 (1H, d), 13,10 (1H, s).

LC/MS $t = 1,6$ min, $[MH^+]$ 267 coherente con la fórmula molecular $C_5H_3^{127}IN_2O_3$

(b) 2-cloro-5-yodo-3-nitro-piridina



20

Una suspensión de 5-yodo-3-nitro-piridin-2-ol (20 g) en diclorofosfato de fenilo (60 ml) se calentó a 180°C durante 30 minutos, después de lo cual se obtuvo una solución parda. La solución se dejó enfriar y se vertió en hielo/agua, se neutralizó por la adición en porciones de hidrogenocarbonato sódico sólido y se extrajo con acetato de etilo (300 ml) que después se lavó dos veces con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (250 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), y se evaporó para dar un sólido pardo pálido. El sólido se agitó en isohexano

25

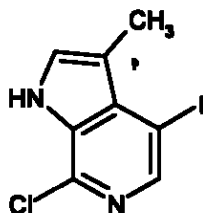
durante 2 h, se retiró por filtración, se lavó con isohexano y se secó para producir el compuesto del título (18,4 g).

RMN (CDCl_3) δ 8,49 (1H, d), 8,81 (1H, d).

LC/MS $t = 2,8$ min, $[\text{M-I}]^+$ 158 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_7^{35}\text{Cl}^{127}\text{IN}_2\text{O}_2$

5

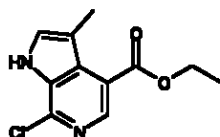
(c) 7-cloro-4-yodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



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

- 20 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,44 (3H, s), 7,58 (1H, d), 8,12 (1H, s), 12,00 (1H, s).
LC/MS $t = 3,4$ min, $[\text{MH}]^+$ 293 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_6^{35}\text{ClIN}_2$

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



25

Se burbujeó gas monóxido de carbono a través de una mezcla de 7-cloro-4-yodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1 g) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (250 mg) en etanol (40 ml) y

103
194

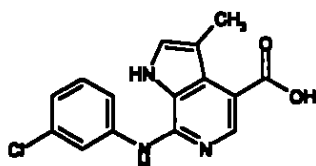
trietilamina (15 ml) durante 20 minutos. Después se acopló un condensador de reflujo con un globo de monóxido de carbono y la mezcla se agitó a 80°C una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la solución se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano (2 l) seguido de acetato de etilo al 15%/isohexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. (158 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,35 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,65 (1H, d), 8,32 (1H, s), 12,10 (1H, s).

LC/MS $t = 2,9$ min, $[MH^+]$ 239 coherente con la fórmula molecular $C_{11}H_{11}^{35}ClN_2O_2$

10

(e) ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



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

25

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

LC/MS $t = 2,6$ min, $[MH^+]$ 302 coherente con la fórmula molecular $C_{15}H_{12}^{35}ClN_2O_2$

30 (f) sal hidrocloreto de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

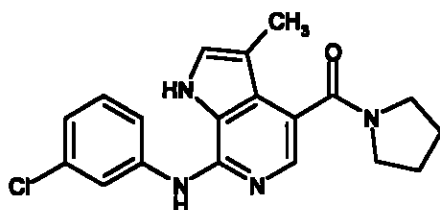
194
195

A una solución de ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico (150 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadió 4-etilmorfolina (253 µl), morfolina (88 µl), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (105 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Después, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (25 ml) y dos veces con agua (2x25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite naranja. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 2%/diclorometano y después se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco que se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente para producir la base libre (107 mg). Se disolvió una muestra de la base libre (50 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se filtró sobre un sinterizador y se secó por succión para producir el compuesto del título (42 mg).

RMN (d⁶-DMSO) δ 2,16 (3H, s), 3,30 (4H, s a), 3,69 (4H, s a), 7,34 (1H, d), 7,49 (3H, m), 7,74 (2H, s), 11,00 (1H, s a), 12,55 (1H, s a).

LC/MS t = 2,8 min, [MH⁺] 371 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂

Ejemplo 2: 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona



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

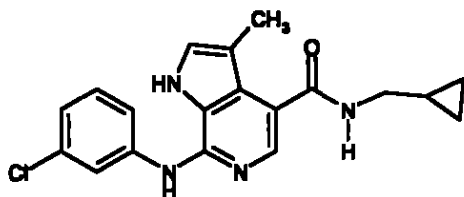
RMN (d⁶-DMSO) δ 1,79 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,12 (2H, t), 3,50 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,59 (1H, dd), 7,66 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,96 (1H, s), 11,10 (1H, s).

195
196

LC/MS t = 2,5 min, $[MH^+]$ 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

Ejemplo 3a y 3b: ciclopropilmetilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y la sal hidrocioruro

5



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

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

15 LC/MS t = 2,7 min, $[MH^+]$ 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

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

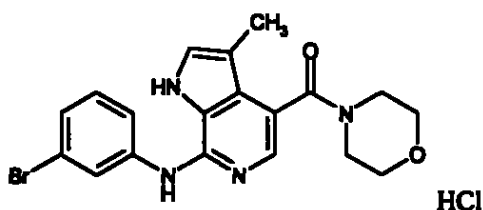
RMN (d^6 -DMSO) δ 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,03 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,16 (2H, t), 7,34 (1H, s), 7,50 (3H, m), 7,73 (2H, s), 8,64 (1H, s), 11,10 (1H, s), 12,40 (1H, s).

LC/MS t = 2,9 min, $[MH^+]$ 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

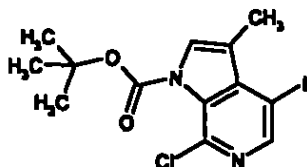
25

Ejemplo 4: sal hidrocioruro de 1-[7-(3-Bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

19/197



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



5

- A una solución de 7-cloro-4-yodo-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina (2 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 600 mg). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución después se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,8 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La solución se agitó durante 1 h dejando que se calentara a la temperatura ambiente, después de lo cual se añadió gota a gota una porción adicional de dicarbonato de di-terc-butilo (375 mg) en tetrahidrofurano seco (4 ml). La solución se agitó durante 1 h dejando que alcanzara la temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua hasta que el pH de la fase acuosa fue neutro. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite pardo que solidificó. El sólido se trituró con isohexano, se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (1,27 g). El filtrado se evaporó, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con isohexano seguido de acetato de etilo al 5%/isohexano para dar más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (890 mg).

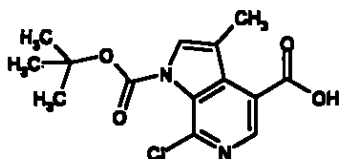
20

RMN (d⁶-DMSO) δ 1,60 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,91 (1H, d), 8,44 (1H, s).

LC/MS t = 4,1 min, [M-^tBu] 337 coherente con la fórmula molecular C₁₃H₁₄³⁵ClIN₂O₂

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

25

177
198

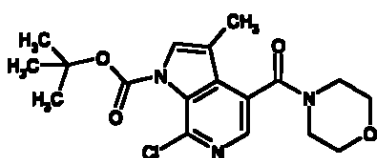
- A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-4-yodo-3-metil-pirrólo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (200 mg) en tetrahidrofurano seco (4 ml) a -40°C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 600 μl) y la solución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

RMN (d_6 -DMSO) δ 1,61 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,92 (1H, d), 8,50 (1H, s), 13,60 (1H, s).

LC/MS $t = 2,9$ min, $[M-^t\text{Bu}]$ 255 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{13}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$

15

(c) éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrólo[2,3-c]piridina-1-carboxílico



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

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

198
199

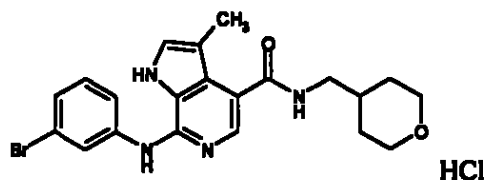
(d) sal hidrocloreto de 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

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

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

LC/MS $t = 2,8$ min, $[\text{MH}^+]$ 417 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$

Ejemplo 5: Sal hidrocloreto de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)amida del ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico



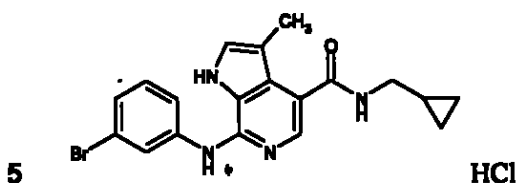
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) a partir de éster *terc*-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxílico (Ejemplo 8a) y 3-bromoanilina para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (43 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,20 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,46-7,55 (4H, m a), 7,73-7,83 (2H, d), 8,59 (1H, s), 11,10 (1H, s a), 12,55 (1H, s a).

LC/MS $t = 2,9$ min, $[\text{MH}^+]$ 445 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$

194
200

Ejemplo 6: Sal hidrocioruro de ciclopropilmetil-amida del ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

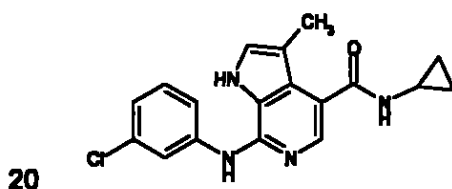


Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4 (d) usando el compuesto del Ejemplo 17(a) y 3-bromoanilina. La masa sólida bruta se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol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

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

15 LC/MS $t = 3,3$ min, $[MH^+]$ 401 coherente con la fórmula molecular $C_{15}H_{19}^{81}BrN_4O$

Ejemplo 7: Ciclopropilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



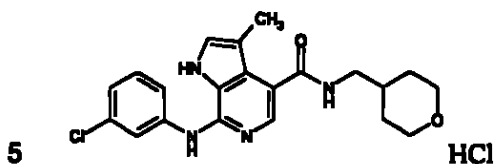
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 1(f) usando ciclopropilamina (16 μ l) en lugar de morfolina. El compuesto del título se purificó adicionalmente usando una columna Biotage Horizon para producir un sólido blanquecino (18 mg).

25 RMN (d^6 -DMSO) δ 0,55 (2H, m), 0,68 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,85 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, t), 8,28 (1H, d), 8,98 (1H, s), 11,10 (1H, s).

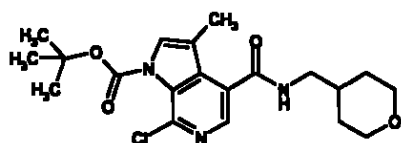
LC/MS $t = 2,4$ min, $[MH^+]$ 341 coherente con la fórmula molecular $C_{15}H_{17}^{35}ClN_4O$

180
201

Ejemplo 8: Sal hidrocioruro de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



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



10

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

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

LC/MS $t = 2,9$ min, $[MH^+]$ 408 coherente con la fórmula molecular $C_{28}H_{28}^{35}ClN_3O_4$

(b) Sal hidrocioruro de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

20

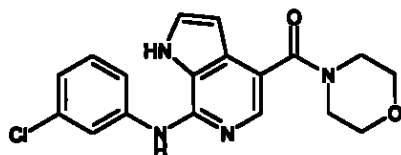
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11(c) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico y usando 3-cloroanilina (42 μ l) en lugar de morfolina y se aisló como se describe en el Ejemplo 14 (b) para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

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

LC/MS $t = 2,7$ min, $[MH^+]$ 399 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{23}^{35}ClN_3O_2$

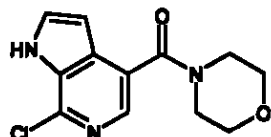
28x
202

Ejemplo 9: 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



5

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



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

RMN (d^6 -DMSO) δ 3,33-3,67 (8H, b), 6,62 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,94 (1H, s), 12,35 (1H, s).

LC/MS $t = 1,7$ min, $[MH^+]$ 266 coherente con la fórmula molecular $C_{12}H_{12}^{35}ClN_3O_2$

15

(b) 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

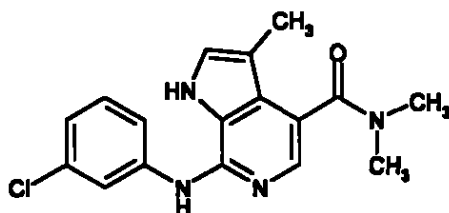
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (f) con la excepción de que se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (17 mg).

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

LC/MS $t = 2,6$ min, $[MH^+]$ 357 coherente con la fórmula molecular $C_{18}H_{17}^{35}ClN_4O_2$

Ejemplo 10: Dimetil amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

25

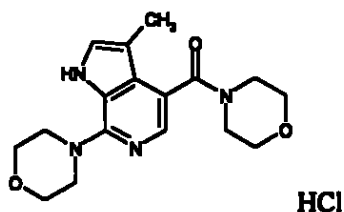
202
203

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

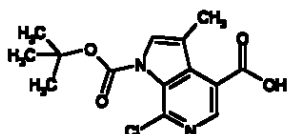
RMN (d^6 -DMSO) δ 2,08 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,04 (3H, s), 6,97 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,97 (1H, s), 11,10 (1H, s).

LC/MS $t = 2,32$ min, $[MH]^+$ 329 coherente con la fórmula molecular $C_{17}H_{17}^{35}ClN_4O$

- 10 **Ejemplo 11: Sal hidrocloreto de 1-(3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrol-2,3-c)piridin-4-il)-1-morfolin-4-il)-metanona**



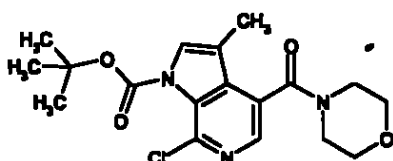
- 15 (a) **Éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrol-2,3-c)piridina-1,4-dicarboxílico**



- A una solución de éster terc-butílico 7-cloro-4-yodo-3-metil-pirrol-2,3-c)piridina-1-carboxílico (2 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se le añadieron tamices moleculares de 4 Å. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se enfrió a -40°C . En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 5,4 ml) y la solución se agitó a -40°C durante 10 minutos. La solución se saturó con una corriente de gas dióxido de carbono que se pasó a través de una columna de Drierite y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una solución

- de hidróxido sódico 1 M hasta que se completó la extracción y la capa acuosa después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa ácida se extrajo dos veces con acetato de etilo, se combinó y se lavó con agua hasta que fue neutra. Después, la capa de acetato de etilo se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar un sólido. El sólido se trituró con isohexano, se retiró por filtración y se lavó con isohexano. El sólido se secó por succión y después se secó adicionalmente a 50°C al vacío para producir el compuesto del título (1,22 g).
 5 RMN (d^6 -DMSO) δ 1,61 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,92 (1H, d), 8,50 (1H, s), 13,60 (1H, s).
 LC/MS $t = 3,0$ min, $[\text{M}-^1\text{Bu}]$ 255 toherente con la fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$

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



15

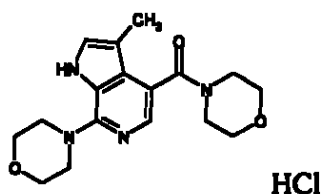
- A una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico (300 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-etilmorfolina (492 μl), morfolina (172 μl), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (204 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (223 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Después, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (2 x 10 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar una espuma blanquecina (107 mg) que se usó sin purificación adicional.

20

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

25

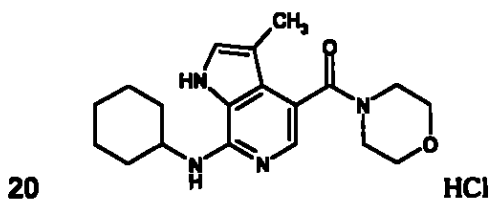
- (c) Sal hidrocloreuro de 1-(3-metil-7-morfolin-4-il-1 H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona



204
295

- Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (70 mg), morfolina (64 μ l), y ácido metanosulfónico (48 μ l) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (4 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar una espuma parda pálida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 2%/diclorometano seguido de metanol al 5%/diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó y se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (36 mg).
- RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,23-3,83 (16H, b), 7,62 (1H, s), 7,70 (1H, s), 12,30 (1H, s a), 13,40 (1H, s a).
- LC/MS $t = 1,5$ min, $[\text{MH}^+]$ 331 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$

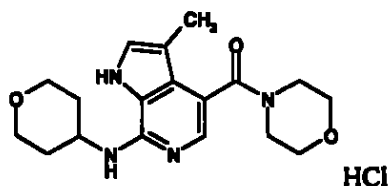
Ejemplo 12: Sal hidrocioruro de 1-(7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona



- Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (66 mg), ciclohexilamina (80 μ l), y ácido metanosulfónico (45 μ l) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. Se añadió ciclohexilamina (600 μ l en total) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 2,5h. La masa sólida obtenida se purificó como se ha descrito en el Ejemplo 11(c) para producir el compuesto del título (31 mg).
- RMN (d^6 -DMSO) δ 1,23-1,39 (5H, m), 1,65 (1H, d), 1,77 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,39-3,92 (9H, b), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, s), 12,00 (1H, s a), 12,65 (1H, s a).
- LC/MS $t = 1,8$ min, $[\text{MH}^+]$ 343 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$

205
206

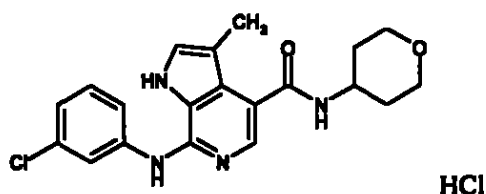
Ejemplo 13: Sal hidrocioruro de 1-[3-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H -pirrolo[2,3-c]piridina-4-Il]-1-morfolin-4-il-metanona



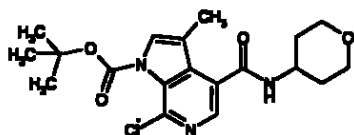
- 5 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 12 usando tetrahidro-piran-4-ilamina (270 mg) en lugar de ciclohexilamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8 mg).

LC/MS t = 1,5 min, [MH⁺] 345 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₂₄N₄O₃

- 10 **Ejemplo 14: (Sal hidrocioruro de (tetrahidro-piran-4-Il)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico**



- 15 (a) éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoyl)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico



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

RMN (d⁶-DMSO) δ 1,49-1,56 (2H, m), 1,60 (9H, s), 1,84 (2H, d), 2,18 (3H, s), 3,41 (2H, t), 3,86 (2H, d), 4,03 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,66 (1H, d).

- 25 LC/MS t = 2,8 min, [MH⁺] 394 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₂₄³⁵ClN₃O₄

206
207

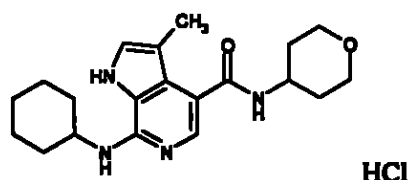
(b) (Sal hidrocloreto de (tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico

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

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,49-1,58 (2H, m), 1,83 (2H, d), 2,23 (3H, s), 3,41 (2H, t), 3,87 (2H, d), 4,01 (1H, m), 7,35-7,74 (6H, b), 8,55 (1H, d), 11,10 (1H, s a), 12,60 (1H, s a).

LC/MS $t = 2,71$ min, $[MH^+]$ 385 coherente con la fórmula molecular $C_{28}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

Ejemplo 15: Sal hidrocloreto de (tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico

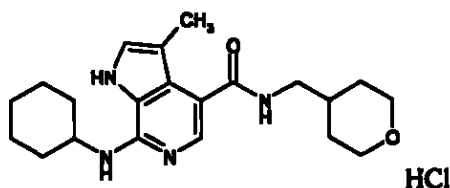


Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 12, a partir de éster *tert*-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoyl)-pirrolo[2,3-c] piridina-1-carboxílico, con la excepción de que se omitió el ácido metanosulfónico. Se usó ciclohexilamina (900 µl) y el tiempo de reacción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

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

LC/MS $t = 1,9$ min, $[MH^+]$ 357 coherente con la fórmula molecular $C_{28}H_{28}N_4O_2$

Ejemplo 16: Sal hidrocloreto de (tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico

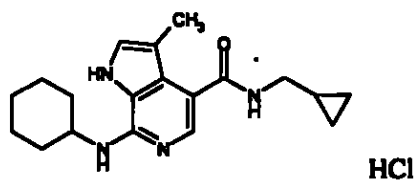
267
208

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

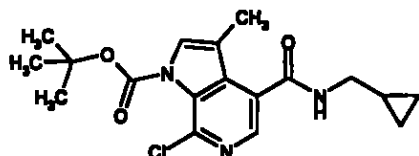
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,17-1,30 (3H, m), 1,33-1,50 (4H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 1,8 (3H, m), 2,00 (2H, s), 2,17 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,84-3,87 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,58 (1H, t), 9,00 (1H, s), 12,70 (2H, d).

LC/MS $t = 1,9$ min, $[MH]^+$ 371 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{30}N_4O_2$

Ejemplo 17: Sal hidroc্লoruro de ciclopropilmetil-amida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



(a) Éster *terc*-butilico del ácido 7-cloro-4-(ciclopropilmetil-carbamoil)-3-metil-pirrollo[2,3-c]piridina-1-carboxílico



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) a partir de éster 1-*terc*-butilico del ácido 7-cloro-3-metil-pirrollo[2,3-c]piridina-1,4-dicarboxílico usando ciclopropilmetilamina (167 μ l)

en lugar de morfolina para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (389 mg).

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

5 LC/MS $t = 3,2$ min, $[MH^+]$ 364 coherente con la fórmula molecular $C_{18}H_{22}^{35}ClN_3O_3$

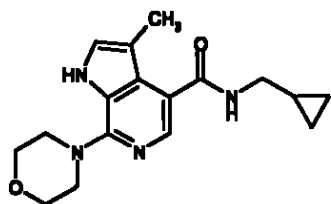
(b) Sal hidroc্লoruro de ciclopropilmetil-amida del ácido 7-ciclohexilamino-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico

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

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

LC/MS $t = 2,1$ min, $[MH^+]$ 327 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{26}N_4O$

20 **Ejemplo 18: Sal hidroc্লoruro de ciclopropilmetil-amida del ácido 3-metil-7-morfolina-4-il-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico**

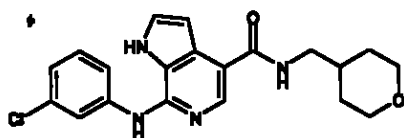


HCl

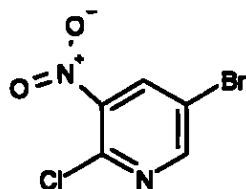
25 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (c) a partir de éster *terc*-butílico del ácido 7-cloro-4-(ciclopropilmetil-carbamoyl)-3-metil-pirrol[2,3-c]piridina-1-carboxílico. La masa sólida se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó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

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,74 (4H, s), 3,84 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,76 (1H, t), 12,50 (1H, s), 13,75 (1H, s).
LC/MS $t = 1,7$ min, $[MH^+]$ 315 coherente con la fórmula molecular $C_{17}H_{22}N_4O_2$

5 Ejemplo 19: (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



10 (a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitro-piridina



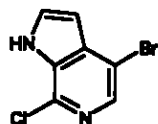
Una suspensión de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-piridina (19,2g; ej. Maybridge) en diclorofosfato de fenilo (40 ml) se calentó a 180°C durante 30 minutos para dar un aceite rojo. La mezcla de reacción después se purificó como se ha descrito en el Ejemplo 1 Método 1(a) para dar el compuesto del título en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

RMN ($CDCl_3$) δ 8,36 (1H, d), 8,69 (1H, d).

LC/MS $t = 2,6$ min, $[MH^+]$ 239 coherente con la fórmula molecular $C_5H_3Br^{35}ClN_2O_2$

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

20



A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina (7 g) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a -70°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano; 94,5 ml) durante 1 h. La solución se agitó a -70°C durante 1 h y después se inactivó con cloruro amónico saturado (150 ml) y la fase acuosa se

25

210
211

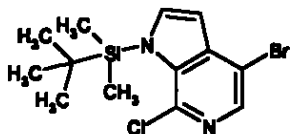
extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar un aceite de color rojo oscuro. El residuo se trituró con éter dietílico (100 ml) y el sólido después se retiró por filtración, se secó por succión a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (1,75 g).

5 RMN (d^6 -DMSO) δ 6,61 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,07 (1H, s), 12,50 (1H, s).

LC/MS $t = 2,9\text{min}$, $[\text{MH}^+]$ 233 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_4^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2$

(c) 4-Bromo-1-(terc-butil-dimetil-silani)-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina

10



A una solución de 4-bromo-7-cloro-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina (1,64 g) en tetrahidrofurano seco (80 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 625 mg). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución después se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (3,75 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La solución se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se lavó con agua hasta que el pH de la fase acuosa fue neutro. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar un aceite pardo (2 g). El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo. (1,63 g).

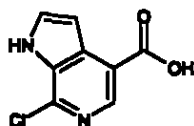
15

20

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,62 (6H, s), 0,87 (9H, s), 6,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,03 (1H, s).

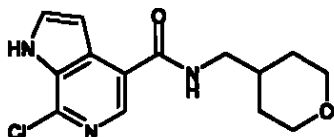
LC/MS $t = 4,0\text{min}$, $[\text{MH}^+]$ 347 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{18}^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{Si}$

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



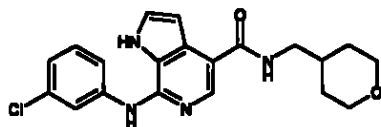
- A una solución de 4-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (500 mg) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió terc-butilitio (1,7 M en pentano, 1,88 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y después se vertió en gránulos triturados de dióxido de carbono. La
- 5 mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se disolvió en agua y la fase acuosa se lavó dos veces con éter dietílico. La fase acuosa después se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido-amarillo (120 mg). RMN (d⁶-DMSO) δ 0,62 (6H, s), 0,87 (9H, s), 6,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,03 (1H, s).
- 10 LC/MS t = 1,8min, [MH⁺] 197 coherente con la fórmula molecular C₈H₇³⁵ClN₂O₂

(e) (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico



- 15 A una solución de ácido 7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico (110 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-etilmorfolina (187 µl), tetrahidro-piran-4-ilmetilamina (97 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (118 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (129 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo
- 20 (10 ml). La capa orgánica después se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (4 ml) y salmuera (4 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), y se evaporó para dar un sólido pardo naranja. El sólido se trituró con éter dietílico y después se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (93 mg).
- 25 RMN (d⁶-DMSO) δ 1,21 (2H, m), 1,63 (2H, d), 1,83 (1H, m), 3,21 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 6,92 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,53 (1H, t), 12,20 (1H, s). LC/MS t = 1,9 min, [MH⁺] 294 coherente con la fórmula molecular C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O₂

- (f) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico
- 30

52
213

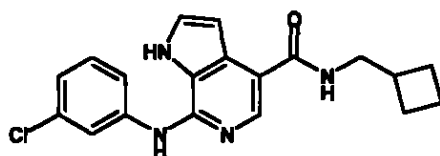
Una mezcla de (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico (20 mg), 3-cloroanilina (15 µl), y ácido metanosulfónico (9 µl) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol,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

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

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

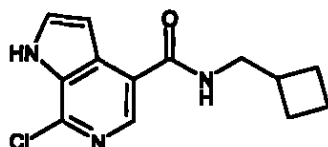
15

Ejemplo 20: Ciclobutilmetil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico



20

(a) ciclobutilmetil-amida del ácido 7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico



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

243
244

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

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

- 5 (b) ciclobutilmetil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-carboxílico

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

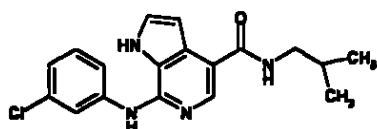
10

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,72-1,86 (4H, m), 2,01 (2H, m), 2,55 (1H, m), 3,30 (2H, t), 6,90 (1H, s), 7,08 (1H, s a), 7,38 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,68 (1H, s), 8,19 (3H, d), 9,60 (1H, s a), 11,70 (1H, s a).

LC/MS $t = 3,5$ min, $[MH^+]$ 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$

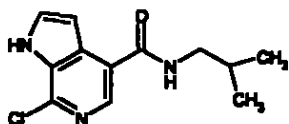
15

Ejemplo 21: Isobutil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-carboxílico



20

(a) isobutil-amida del ácido 7-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-carboxílico



25

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

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

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

5 (b) isobutil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1 H -pirrolo[2,3- c]piridina-4-carboxílico

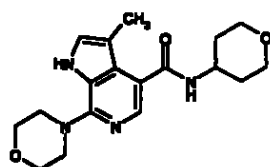
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 19 (f) con la excepción de que el compuesto del título se aisló por trituración con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% seguido de lavado con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (34 mg).

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

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

Ejemplo 22: Sal hidrocloreto de (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-metil-7-morfolina-4-

15 il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



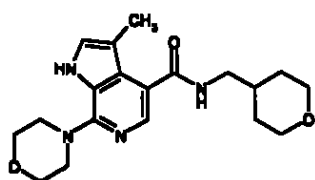
HCl

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

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

25 LC/MS $t = 1,5$ min, $[MH^+]$ 345 coherente con la fórmula molecular $C_{18}H_{24}N_4O_3$

Ejemplo 23: Sal hidrocloreto de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

245
216

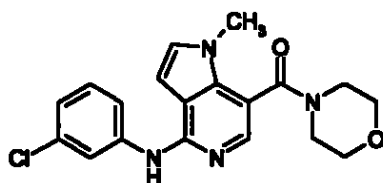
HCl

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

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

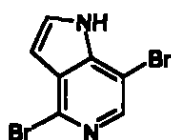
LC/MS $t = 1,6$ min, $[MH^+]$ 359 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{26}N_4O_2$

- 10 **Ejemplo 24: Hidrocloruro de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona**



HCl

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



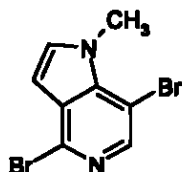
- 15 Se añadió bromuro de vinil magnesio (44 ml, 1 M en THF) a THF seco (40 ml) y la solución se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 2,5-dibromo-4-nitropiridina (preparada por el Método de: Lee, Bang-Lin; Yamamoto, Takakazu, Macromolecules (1999), 32(5), 1375-1382,) (3,53 g) en THF (80 ml) durante 40 mins a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 0°C y se añadió una
- 20 solución saturada de cloruro amónico (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió a una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, la solución se evaporó y el residuo se añadió a acetato de
- 25 etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se basificó con hidróxido sódico. La capa orgánica se lavó con

217

- agua (2x50 ml) y después con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se trituró con éter (20 ml) para dar un sólido que se retiró por filtración. El filtrado se evaporó y se trituró con éter para producir una segunda extracción que, después de combinar con el producto anterior, dio el compuesto del título (0,97 g). El filtrado se evaporó y se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con DCM/ Et_2O 20:1 y se evaporó para dar un sólido blanco (0,38 g)

RMN (DMSO-d_6) δ 6,60 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,13 (1H, s), 12,3 (1H, s).

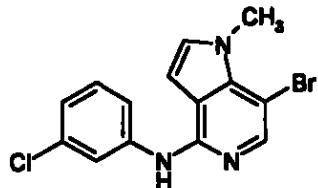
- b) 4,7-Dibromo-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridina



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

RMN (DMSO-d_6) δ 4,13 (3H, s), 6,54 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,10 (1H, s).

- c) (7-Bromo-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina

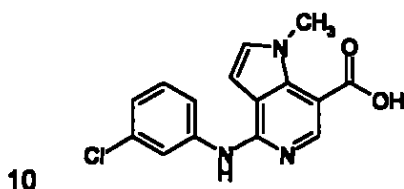


- Una mezcla de 4,7-dibromo-1-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridina (290 mg), 3-cloroanilina (153 mg), carbonato de cesio (652 mg), tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(0) (10 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6 mg) en dioxano (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se realizó una adición más de tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(0) (10 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, después se repitió la adición y se continuó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se filtró a través de

Celite usando acetato de etilo y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía sobre una columna Biotage, eluyendo con isohexano/diclorometano 1:1, y la evaporación dieron el compuesto del título (199 mg)

- 5 RMN (DMSO-d₆) δ 4,08 (3H, s), 6,94 (1H, d of d), 6,98 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,77 (1H, d of d), 7,89 (1H, s), 8,13 (1H, t), 8,99 (1H, s).

d) ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-carboxílico



- Se disolvió (7-bromo-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina (96 mg) en THF seco (5 ml) y la solución se enfrió a aprox. -70°C en un baño de hielo seco/acetona en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butilitio (450 µl, 1,6 Molar en hexanos) durante 1 minuto y después se burbujeó dióxido de carbono a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se agitó a aprox. -70°C durante 10 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se añadió a acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico a aprox. pH 5,5. Se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml), los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una goma (23 mg).
- 15
- 20

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

- 25 e) Hidrocloruro de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona

- Una mezcla de ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-carboxílico (29 mg), morfolina (36 µl), hidrocloruro de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (76 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (54 mg) y N,N-diisopropiletilamina (140 µl) en dimetilformamida (2 ml) se agitó durante una noche y después se añadió a una mezcla de acetato de etilo (20 ml),
- 30

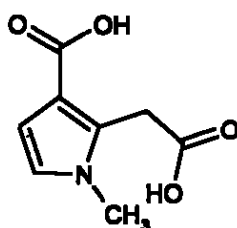
agua (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 3 veces con agua, con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar una goma. Se purificó sobre MDAP y el producto se repartió en dos fracciones. La primera fracción se evaporó, se disolvió en acetato de etilo y se lavó como se ha indicado anteriormente, se secó y se evaporó para dar un sólido. Éste se trituró con éter y se purificó por MDAP y por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol, 20:1, para dar la base libre que se recogió en DCM tratado con HCl etéreo, se evaporó y se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido (11 mg)

RMN (DMSO-d_6) δ 3,4 - 3,9 (11H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, s a), 7,5 - 7,6 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,75 (1H, s a), 7,89 (1H, s), 10,9 (1H, s a), 13,0 (1H, s a).

LC/MS $t = 2,14$ min, ion molecular observado (MH^+) = 371 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Ruta 2: Hidrocloruro de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol-3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona

a) ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



20

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

25

74
200

el sólido se lavó con la cantidad mínima de ácido acético. El sólido se secó al vacío para producir el compuesto del título en bruto (63,7 g).

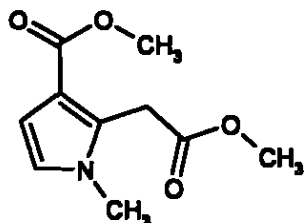
¹H-RMN (400MHz, DMSO) δ 3,53 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,32 (1H, d), 6,70 (1H, d), 12,03 (2H, s, ancho).

5

El filtrado se redujo al vacío a aproximadamente ½ y filtró de nuevo. El sólido recogido se secó al vacío para producir el compuesto del título en bruto (7,55 g).

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

10



Una solución de ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (63,7 g), y ácido *p*-toluenosulfónico (33,09 g) en metanol anhidro (600 ml) se calentó a reflujo durante 44 horas.

15 Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 250 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (65,6 g).

20 LC/MS [MH⁺] 212 coherente con la fórmula molecular C₁₀H₁₃NO₄.

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

25 Se preparó un lote adicional del compuesto del título (40,4g de material de partida) como se ha indicado anteriormente, calentando a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se evaporó al vacío, se trató con bicarbonato sódico acuoso (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados secos (Na₂SO₄) se extrajeron para dar cristales blancos. Se usaron 2,4g de este producto. El material de partida ácido 2-(carboximetil)-

30 1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico se preparó como para (a), sin embargo, la adición inicial de

5

c.

p

15

20

25

30

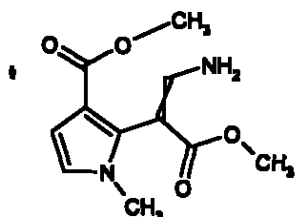
22
12

hexano (2 x 200 ml), éter dietílico (200 ml) y hexano (200 ml). Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (65,2 g).

LC/MS $[MH^+]$ 238 coherente con la fórmula molecular $C_{11}H_{13}NO_3$.

5

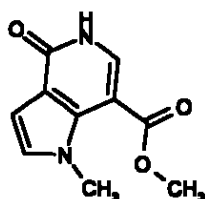
d) 2-((Z)-2-amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo



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

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

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



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

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

25

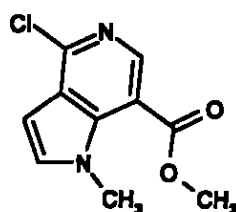
22
23

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

5

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

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

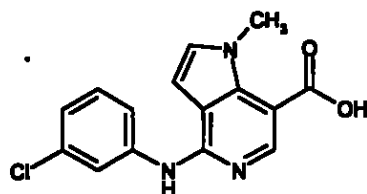


- 10 Una suspensión de 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (47,4 g) en oxiclورو de fósforo (64,4 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 50 minutos y después se dejó enfriar. El oxiclورو de fósforo se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (600 ml) y carbonato sódico saturado (600 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (600 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se
- 15 secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de sílice Biotage (800 g) eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (42,7 g).

¹H-RMN (400MHz, DMSO) δ 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,72 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,39 (1H, s).

20

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

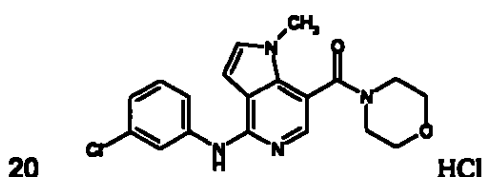


- A una suspensión de 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (23,1 g) en 1,4-dioxano (300 ml) se le añadió 3-cloroanilina (27 ml). La reacción se calentó a 110°C
- 25 durante 17 horas, tiempo durante el cual se formó rápidamente una solución después del calentamiento, seguido de la precipitación de un sólido. La reacción se dejó enfriar y después se repartió entre diclorometano (700 ml) y carbonato sódico saturado (500 ml). La capa acuosa se

separó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (MgSO₄). Éstos se combinaron con otro extracto de diclorometano de una reacción realizada como se ha descrito anteriormente (el peso de 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo es de 22,9 g). El disolvente se retiró para producir un sólido naranja/pardo. Éste se calentó en metanol (650 ml) e hidróxido sódico 2 N (350 ml) hasta 80°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió y después se redujo al vacío. El residuo se agitó con éter dietílico (400 ml) durante 15 minutos. El líquido naranja se decantó y el residuo sólido se trituró con éter dietílico (400 ml). El sólido se filtró y después se añadió a agua (400 ml). El pH de la solución se alteró hasta un valor de aproximadamente 7 con ácido clorhídrico 5 N. El precipitado se filtró, sin embargo estuvo en forma de una goma pegajosa. Todo el material se transfirió a un matraz con metanol (>1 l en total). La solución se redujo al vacío. Se formó un precipitado después de que se retirase el metanol. Éste se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (60,23 g).

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

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



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

225

vacío. La trituración del residuo con éter seguido de filtración produjo el compuesto del título (22,75 g).

LC/MS $[MH^+]$ 371 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{39}ClN_4O_2$.

- 5 ^1H -RMN (400MHz, MeOD) δ 3,49-3,59 (2H, m), 3,59-3,74 (2H, m), 3,73-3,92 (7H, m), 7,1 (1H, d), 7,40-7,60 (6H, m).

Condiciones, Hardware y software usados para los sistemas de Auto-Purificación Dirigida de Masas en los Ejemplos 24 Ruta 2, 25 a 245

10 **Hardware**

Módulo de Gradiente Binario Waters 2525, Bomba de Constitución Waters 515, Módulo de Control de la Bomba Waters

Waters 2767 Inject Collect, Waters Column Fluidics Manager, Detector de Serie de Fotodiodos

Waters 2996, Espectrómetro de Masas Waters ZQ, recolector de fracciones Gilson 202,

- 15 recolector de residuos Gilson Aspec

Software

Waters Masslynx version 4

Columna:

- 20 Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 100 mm (escala grande). El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 5 μm .

Disolventes

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

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

- 25 Disolvente de preparación = Metanol : agua 80:20

Disolvente de aclarado de agujas = Metanol

Métodos

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

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

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

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

225
226

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

Caudal

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

- 5 Las LCMS para los ejemplos 24 Ruta 2, 25 a 245 se realizaron en uno de los siguientes sistemas, MS3-2, MS3-1, MS2-2, MS2-1, MS1-3, MS1-2 o MS1-1,

Hardware

MS3-2

- Bomba de Gradiente Agilent 1100, Automuestreador Agilent 1100, Detector Agilent 1100
10 DAD, Desgasificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Agilent 1100 ALSTherm, Espectrómetro de Masas Waters ZQ, Sedere Sedex 85

MS3-1

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

MS2-2

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

MS2-1

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

25 **MS1-3**

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

MS1-2

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

MS1-1

226
227

Waters Alliance 2795, Detector de Serie de Fotodiodos Waters 996, Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Sedere Sedex 75

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

Software

Waters Masslynx versiones 4,0

Columna:

- 10 La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 3 µm.

Disolventes

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

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

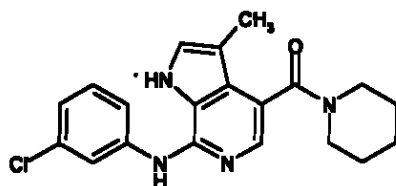
Método

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

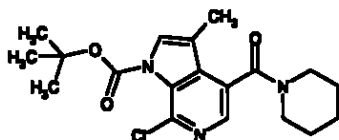
Caudal

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

- 20 **Ejemplo 25a y 25b:** 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona y su sal hidrocioruro



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



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

228
228

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

LC/MS [MH^+] 378 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{24}^{35}ClN_3O_3$

5 (a) 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona

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

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

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

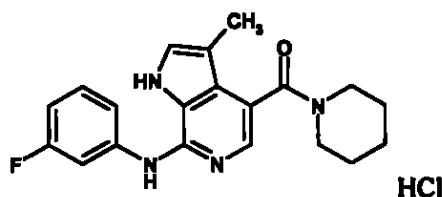
b) Sal hidrocloreto de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona

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

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

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

Ejemplo 26: Sal hidrocloreto de 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-3-metil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona



228
229

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) a partir de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (90 mg) y usando 3-fluoroanilina (46 µl) en lugar de 3-bromoanilina y calentando durante 15 en lugar de 30 minutos. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con éter dietílico y después se

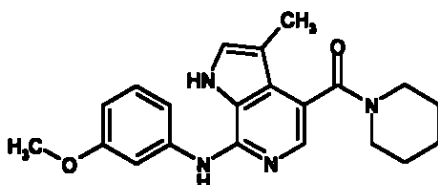
5 disolvió en éter dietílico (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó y se secó a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (17 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,14 (3H, s), 3,24 (2H, s a), 3,66 (2H, d a), 6,95 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,82 (1H, s a), 10,0 (1H, s a), 11,85 (1H, s a).

10

LC/MS [MH^+] 353 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}FN_4O$

Ejemplo 27a y 27b: 1-[7-(3-Metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona y su sal hidrocloreuro



15

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

20

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,37 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,12 (3H, s), 3,23 (2H, s a), 3,61 (2H, d a), 3,76 (3H, s), 6,52 (1H, dd), 7,20 (1H, t), 7,36 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,62 (1H, t), 8,72 (1H, s), 11,1 (1H, s).

25

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

b) sal hidrocloreuro de 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona

30 Se suspendió 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona (50 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido

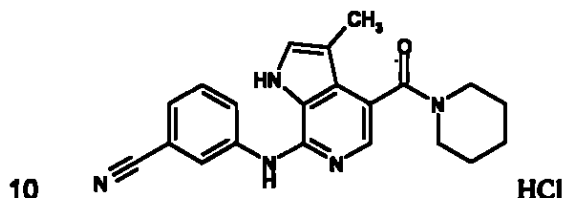
229
230

clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó y se secó a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (47 mg).

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

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

Ejemplo 28: Sal hidrocioruro de 1-[7-(3-ciano-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona

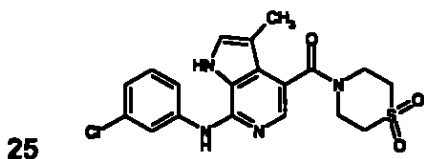


Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) a partir de éster *terc*-butilico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (90 mg) y usando 3-cianoanilina (56 mg) en lugar de 3-bromoanilina y calentamiento durante 15 en lugar de 30 minutos. Se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

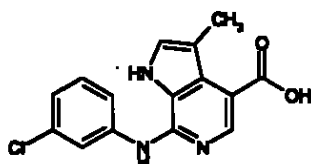
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (2H, s a), 1,60 (4H, s a), 2,15 (3H, s), 3,24 (2H, s a), 3,66 (2H, d a), 7,53-7,62 (4H, m), 7,91 (1H, d), 8,33 (1H, s), 10,0 (1H, s a), 11,90 (1H, s a).

LC/MS [MH^+] 359 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{21}N_3O$

Ejemplo 29a y 29b: 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1H-tiomorfolin-4-il)-metanona y su sal hidrocioruro



i) ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

228
231

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

10 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,38 (3H, s), 7,02 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,44 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,18 (1H, s), 11,30 (1H, s a), 12,33 (1H, s a).
LC/MS [MH^+] 302 coherente con la fórmula molecular $C_{13}H_{12}^{35}ClN_3O_2$.

15 (a) 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1 β -tiomorfolin-4-il)-metanona

A una solución de ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico (150 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-etilmorfolina (253 μ l), hidrocloreuro de tiomorfolina 1,1-dióxido (90, mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (105 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un aceite naranja. El residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco que se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (75 mg).

20 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,11 (3H, s), 2,49-2,57 (8H, m), 6,94 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,45 (1H, s), 11,65 (1H, s a).
LC/MS [MH^+] 419 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_3S$.

30

23/23

b) sal hidrocloreuro de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1/⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

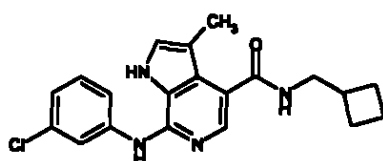
Se disolvió una muestra de la base libre (70 mg) en acetato de etilo caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se filtró en un sinterizador, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al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

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

LC/MS [MH⁺] 419 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

10

Ejemplo 30a y 30b: Ciclobutilmetil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloreuro



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

20 RMN (d⁶-DMSO) δ 1,73-1,84 (4H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 3,29 (2H, t), 6,95 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,85 (1H, t), 8,26 (1H, s), 9,33 (1H, s a), 11,51 (1H, s a).

LC/MS [MH⁺] 369 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

25 b) Sal hidrocloreuro de ciclobutilmetil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

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

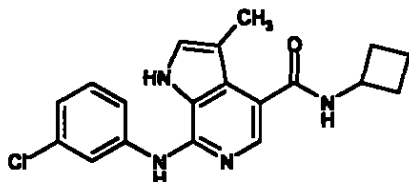
RMN (d⁶-DMSO) δ 1,72-3,54 (12H, m), 7,29-8,51 (9H, m).

LC/MS [MH⁺] 369 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

30

232
233

Ejemplo 31a y 31b: Ciclobutilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloreuro



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

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

LC/MS [MH^+] 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

15

- b) Sal hidrocloreuro de ciclobutilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

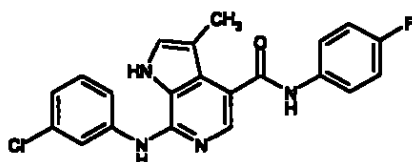
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29(b).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,68-2,22 (9H, m), 4,42 (1H, m), 7,47-7,72 (7H, m), 8,79 (1H, s), 12,40 (1H, s a).

20

LC/MS [MH^+] 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

Ejemplo 32a y 32b: (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloreuro



25

23
25

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

RMN (MeOH) δ 2,31 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, t), 7,28 (2H, t), 7,49 (1H, d), 7,70-7,72 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,02 (1H, s).

LC/MS $[MH^+]$ 395 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{16}^{35}ClFN_4O$.

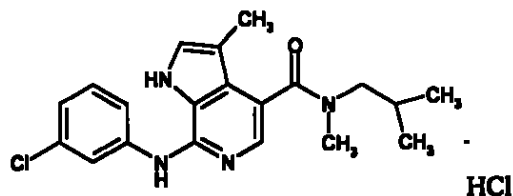
b) Sal hidrocloreto de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

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

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

LC/MS $[MH^+]$ 395 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{16}^{35}ClFN_4O$.

15 **Ejemplo 33: Sal hidrocloreto de isobutil-metil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico**

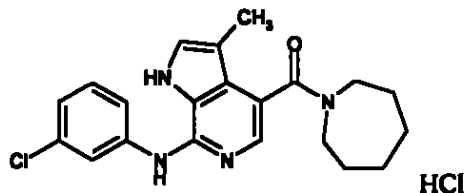


Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(f) a partir del compuesto del Ejemplo 2(e) usando N-metilisobutilamina (45,7 mg) en lugar de morfolina, para producir el compuesto del título (16 mg).

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

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

25 **Ejemplo 34: Sal hidrocloreto de 1-azepan-1-il-1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-il]-metanona**



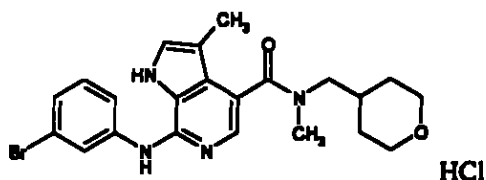
23
25

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

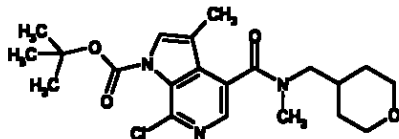
- 5 RMN (d^6 -DMSO) δ 1,52-3,61 (15H, m), 7,33-7,73 (6H, m), 11,28 (1H, s a), 12,78 (1H, s a).
LC/MS [MH^+] 383 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$.

Ejemplo 35: Sal hidrocioruro de metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-carboxílico

10



(a) Dimetil-etil éster del ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) usando hidrocioruro de metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina (280 mg) en lugar de morfolina para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (540 mg).

LC/MS [MH^+] 422 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{28}^{35}ClN_3O_4$

20

(b) Sal hidrocioruro de metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

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

25

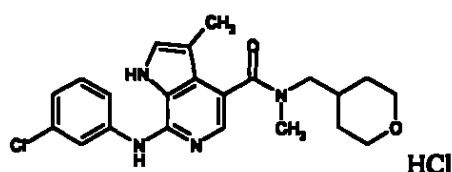
235
236

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

LC/MS [MH^+] 459 coherente con la fórmula molecular $C_{22}H_{25}^{81}BrN_4O_2$

5

Ejemplo 36: Sal hidrocloreto de metil-(tetrahidro-pirán-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



10

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

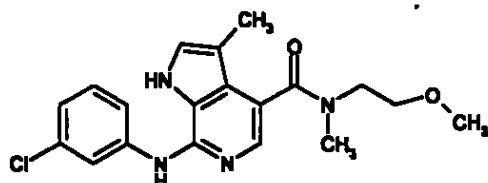
15

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

20

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

Ejemplo 37a) y 37b): (2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloreto



25

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29(a) usando (2-metoxi-etil)-metil-amina (45,7 mg) en lugar de hidrocloreto de tiomorfolina 1,1-dióxido, para producir (2-metoxi-etil)-

226
231

metil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico (36 mg).

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

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

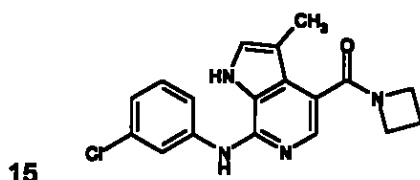
b) sal hidrocloreto de (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

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

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

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

Ejemplo 38: 1-Azetidin-1-il-1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-metanona

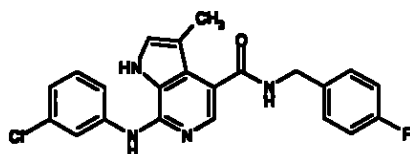


Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29(a) usando azetidina (29,9 mg) en lugar de hidrocloreto de tiomorfolina 1,1-dióxido con la excepción de que el tiempo de reacción se extendió por 24 h. Se añadieron 52 mg extra de azetidina después de las 16 h iniciales de agitación y la mezcla se calentó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

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

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

Ejemplo 39a y 39b: 4-Fluoro-benilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico y su sal hidrocloreto



227
238

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29(a) usando 4-fluoro-benzilamina (65,6 mg) en lugar de hidrocloreuro de tiomorfolina 1,1-dióxido, para producir 4-fluoro-benilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico (74 mg).

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

5

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

b) sal hidrocloreuro de 4-fluoro-benilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

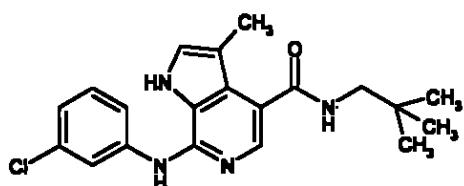
10

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

RMN (MeOH) δ 2,23 (3H, s), 4,57 (2H, s), 7,06-7,69 (10H, m).

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

15 **Ejemplo 40a y 40b: (2,2-Dimetil-propil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico**



a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29(a), usando hidrocloreuro de neopentilamina (45,7 mg) en lugar de hidrocloreuro de tiomorfolina 1,1-dióxido, para producir (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico (64 mg).

20

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

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

b) Sal hidrocloreuro de (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico

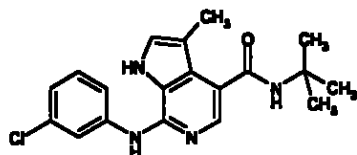
30 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 29(b).

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

130
239

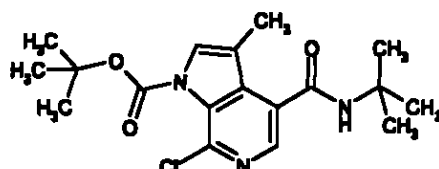
LC/MS [MH⁺] 371 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₃³⁵ClN₄O.

Ejemplo 41: Terc-butilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



5

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



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

RMN (d⁶-DMSO) δ 1,39 (9H, s), 1,60 (9H, s), 2,20 (3H, s), 7,81 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,28 (1H, s).

15

LC/MS [MH⁺] 366 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₂₄³⁵ClN₃O₃

(b) Terc-butilamida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

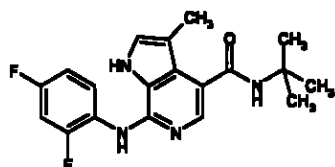
20

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

25 RMN (d⁶-DMSO) δ 1,39 (9H, s), 2,23 (3H, s), 6,95 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,78 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,98 (1H, s), 11,05 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 357 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O

Ejemplo 42: Terc-butilamida del ácido 7-(2,4-difluoro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico



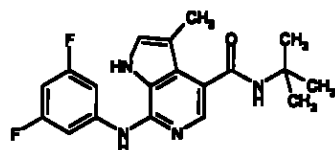
- 5 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) a partir de éster *tert*-butilico del ácido 4-*tert*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico (68 mg) y usando 2,4-difluoroanilina (38 μ l) en lugar de 3-bromoanilina. Se aisló por trituración con metanol en lugar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

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

10

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

Ejemplo 43: Terc-butilamida del ácido 7-(3,5-Difluoro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico



15

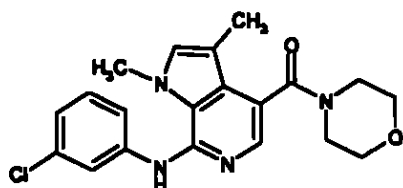
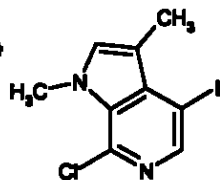
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) a partir de éster *tert*-butilico del ácido 4-*tert*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carboxílico (68 mg) y usando 3,5-difluoroanilina (38 μ l) en lugar de 3-bromoanilina. Se aisló por MDAP en lugar de por trituración con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

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

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

Ejemplo 44d y 44e: 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolina-4-il-metanona y su sal hidrocioruro

25

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

5

A una solución de 7-cloro-4-yodo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (2 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral 603 mg). Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (3,41 ml) en tetrahidrofurano seco (40 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se lavó con agua (2 x 100 ml, pH 7), después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un sólido de color naranja/amarillo. El sólido se agitó en hexano durante 2 h, después se retiró por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1,19 g).

10

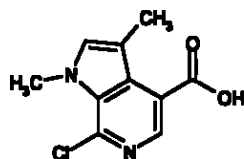
RMN (d⁶-DMSO) δ 2,43 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,54 (1H, d), 8,11 (1H, s).

LC/MS [M⁺] 307 coherente con la fórmula molecular C₉H₈³⁵ClIN₂

15

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

20



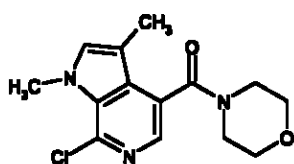
A una solución de 7-cloro-4-yodo-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (1,19 g) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, se le añadieron tamices moleculares de 4A. Se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a -40°C

25

242

- (temperatura interna). Después se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 4,1 ml) y la solución se agitó a -40°C durante 5 minutos. La solución se saturó con una corriente de gas dióxido de carbono (pasada a través de Drierite) y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se extrajo con una
- 5 solución de hidróxido sódico 1 N (2 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados después se acidificaron a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), después se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (738 mg).
- 10 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,30 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,57 (1H, d), 8,23 (1H, s), 13,2 (1H, s a).
LC/MS [MH^+] 225 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

(c) 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona



- 15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 11 (b) usando ácido 7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-carboxílico (730 mg), con la excepción de que el compuesto se purificó por trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (463 mg).
- RMN (d^6 -DMSO) δ 2,12 (3H, s), 3,10 (2H, d a), 3,45 (2H, d a), 3,67 (3H, s a), 3,75 (1H, db),
- 20 4,08 (3H, s), 7,50 (1H, d), 7,78 (1H, s).
LC/MS [MH^+] 294 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$

(d) 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

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

242
243

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

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

- 5 e) sal hidrocioruro de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

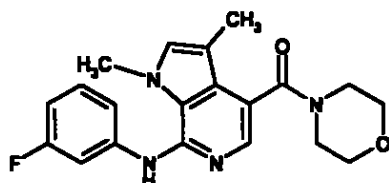
Se disolvió 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (55 mg) en etanol caliente (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración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

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

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

15

Ejemplo 45a y 45b: 1-[7-(3-Fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona y su sal hidrocioruro



- 20 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-il) -1-morfolin-4-il-metanona (100 mg) y usando 3-fluoroanilina (130 μ l) en lugar de 3-bromoanilina y calentando durante 15 en lugar de 30 minutos para dar 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (89 mg).
- 25 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,10 (3H, s), 3,22 (2H, s a), 3,50 (2H, s a), 3,67 (4H, s a), 4,02 (3H, s), 6,65 (1H, dt), 7,13 (1H, dd), 7,24 (3H, m), 7,62 (1H, s), 8,52 (1H, s).

LC/MS [MH^+] 369 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}FN_4O_2$

- b) Sal hidrocioruro de 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

30

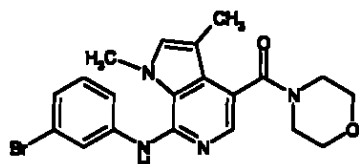
243
244

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

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

LC/MS [MH^+] 369 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}FN_4O_2$

10 **Ejemplo 46a y 46b: 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona y su sal hidrocioruro**



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

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

LC/MS [MH^+] 429 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{79}BrN_4O_2$

20 b) Sal hidrocioruro de 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

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

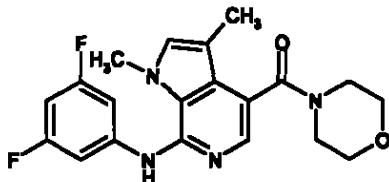
25 RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, t a), 4,15 (3H, s), 7,40 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,74 (1H, s), 9,90 (1H, s a).

LC/MS [MH^+] 369 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{79}BrN_4O_2$

30

245

Ejemplo 47a y 47b: 1-[7-(3,5-Difluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona y su sal hidrocioruro



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

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

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

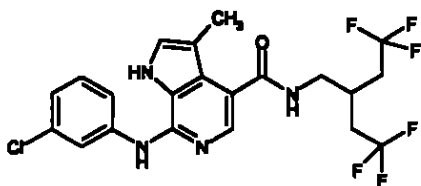
- 15 b) Sal hidrocioruro de 1-[7-(3,5-difluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

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

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

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

- 25 **Ejemplo 48: [4,4,4-Trifluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-butil]-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxílico**

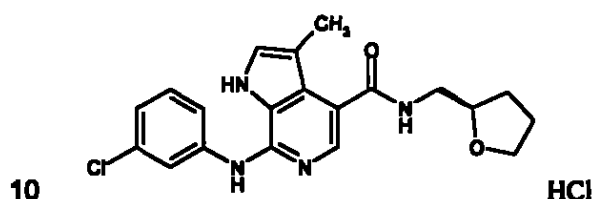


245
226

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

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

- Ejemplo 49: Sal hidrocloreto de [(R)-1-(tetrahidro-furan-2- il)metil]-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



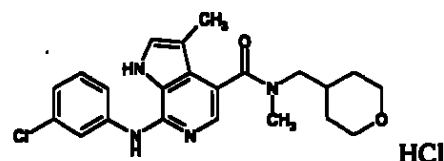
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(f) usando (R)-1-(tetrahidro-furan-2- il)metilamina (53,0 mg) en lugar de morfolina, para producir el compuesto del título (18 mg).

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

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

15

- Ejemplo 50: Sal hidrocloreto de metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



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

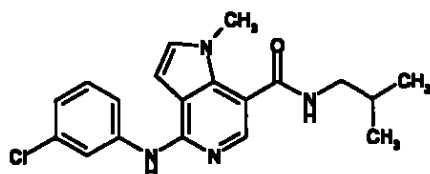
245
247

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

LC/MS [MH^+] 413 coherente con la fórmula molecular $C_{22}H_{23}^{35}ClN_4O_2$

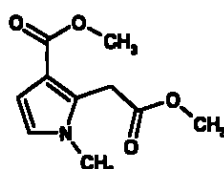
5

Ejemplo 51h y 51i: Isobutil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocioruro



10

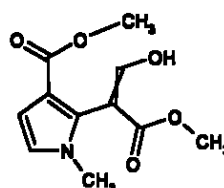
a) Éster metílico del ácido 2-metoxycarbonilmetil-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico



Se calentaron a reflujo ácido 2-carboximetil-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (17,67 g) preparado como se describe por Bottaccio, Giorgio; Campolmi, Stefano; Carletti, Vittorio; Marchi, Marcello. documento EP105664, ácido para-toluenosulfónico (9,17 g) y metanol (250 ml) a reflujo en una atmósfera de argón durante 48 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con etanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15,75 g)

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

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



25

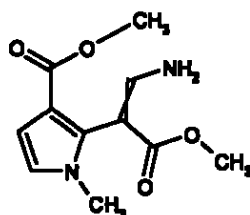
248
245
248

Se agitó éster metílico del ácido 2-metoxycarbonilmetil-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (5,7 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 7,13 g) seguido de formiato de metilo (2,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La reacción se enfrió en hielo y se inactivó por la adición de la cantidad mínima de metanol. La solución se enfrió de nuevo y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 5 N. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El disolvente se evaporó para producir un aceite que consistía en dos capas. La capa superior se desechó y la capa inferior solidificó tras un periodo de reposo para dar el compuesto del título

bruto en forma de un sólido pardo (8,62 g).

LC/MS [M+Na] 262 coherente con isómeros de fórmula molecular C₁₁H₁₃NO₃.

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

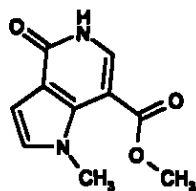


Se calentaron a reflujo éster metílico del ácido 2-(2-hidroxi-1-metoxycarbonil-vinil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (12,46 g), acetato amónico (20,09 g) y metanol (200 ml) en una atmósfera de argón durante 5 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de salmuera y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo después se recogió en la cantidad mínima de acetato de etilo y se formó un precipitado que se retiró por filtración para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,3 g). El filtrado se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (6,36 g). Se tomaron ambos sin purificación adicional.

LC/MS [M+Na] 261 coherente con isómeros de fórmula molecular C₁₁H₁₄N₂O₄.

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

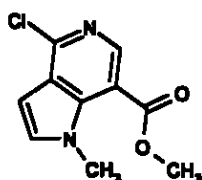
30



- Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-amino-1-metoxycarbonil-vinil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (3,3 g), *tert*-butoxido sódico (0,267 g) y dimetilformamida (22 ml) se repartió en partes iguales entre 2 recipientes cerrados herméticamente de 20 ml y se irradió con microondas a 160°C durante 5 minutos. Las soluciones enfriadas se combinaron y se añadieron lentamente a agua enfriada con hielo y se agitaron durante 10 minutos. Se formó un precipitado que se retiró por filtración y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,12 g). El filtrado de la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de salmuera. La capa orgánica seca (Na₂SO₄) se evaporó para producir un aceite amarillo que se trituró con alcohol isopropílico caliente para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,66 g). Peso total de producto (1,78 g).

LC/MS [MH⁺] 207 coherente con la fórmula molecular C₁₀H₁₀N₂O₃.

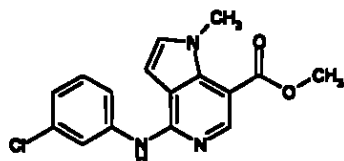
- 15 e) Éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



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

LC/MS [MH⁺] 225 coherente con la fórmula molecular C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂.

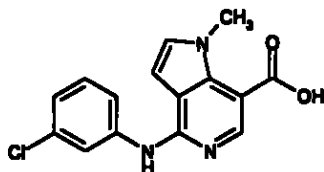
- 25 f) Éster metílico del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



- Se irradiaron éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (1,04 g), 3-cloroanilina (0,97 ml) y ácido metanosulfónico (0,60 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) a 180°C durante 30 minutos con microondas. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de una solución saturada de salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir un aceite pardo (1,6 g). El aceite pardo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna Biotage® 40M eluyendo con acetato de etilo al 20%/iso-hexano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,62 g).

LC/MS [MH⁺] 316 coherente con la fórmula molecular C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂.

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



- Se irradiaron éster metílico del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (0,6 g) e hidróxido sódico 2 N (2 ml) en metanol a 120°C durante 3 minutos con microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución diluida de ácido cítrico y con una solución saturada de salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,48 g).

LC/MS [MH⁺] 302 coherente con la fórmula molecular C₁₅H₁₂³⁵ClN₃O₂.

h) Isobutil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

25

Se agitaron ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (100 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (127 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (89 mg), iso-butilamina (67 µl) y N-etilmorfolina (85 µl) en

dimetilformamida (2 ml) en una atmósfera de argón durante 72 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua y una vez con una solución saturada de salmuera, después se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir un sólido pardo (140 mg). Éste se purificó sobre MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (86 mg).

5 LC/MS [MH^+] 357 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{33}\text{ClN}_4\text{O}$.

i) Hidrocloruro de isobutil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

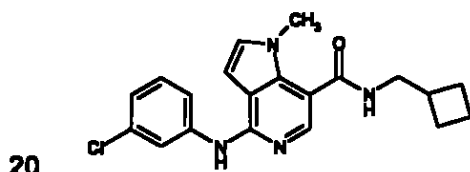
10 Se disolvió isobutil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (60 mg) en acetato de etilo y se añadieron unas pocas gotas de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido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

^1H -RMN (MeOD) δ 1,00 (6H, d), 1,92-2,00 (1H, m), 3,23 (2H, d), 3,86 (3H, s), 6,92 (1H, d),

15 7,13 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,76 (2H, d).

LC/MS [MH^+] 357 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{33}\text{ClN}_4\text{O}$.

Ejemplo 52a y 52b: Ciclobutilmetil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro



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

25 LC/MS [MH^+] 369 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{33}\text{ClN}_4\text{O}$.

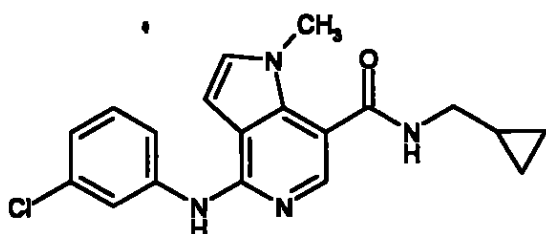
b) Hidrocloruro de ciclobutilmetil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

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

758
252

¹H-RMN (MeOD) 1,80-1,87 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,11-2,16 (2H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,35-7,52 (4H, m), 7,60-7,62 (2H, m).
LC/MS [MH⁺] 369 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

- 5 **Ejemplo 53a y 53b: Ciclopropilmetil amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloreuro**



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

LC/MS [MH⁺] 355 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

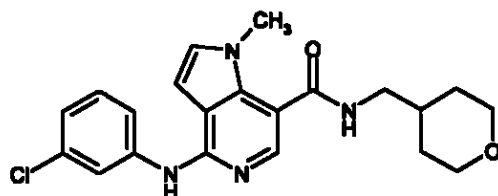
- 15 b) Hidrocloreuro de ciclopropilmetil amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

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

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

LC/MS [MH⁺] 355 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

- 25 **Ejemplo 54a y 54b: (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloreuro**

25
23

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

LC/MS [MH⁺] 397 coherente con la fórmula molecular C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂.

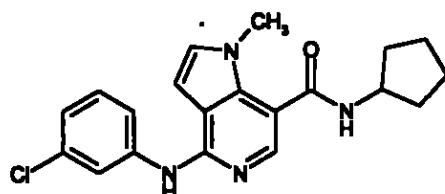
- b) Hidrocloreuro de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-
10 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxílico

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

- 15 ¹H-RMN (MeOD) δ 1,29-1,42 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 3,3-3,34 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, t), 3,93-3,98 (5H, m), 7,09 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,47-7,49 (2H, m), 7,54-7,59 (3H, m).

LC/MS [MH⁺] 397 coherente con la fórmula molecular C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂.

- 20 **Ejemplo 55a y 55b: Ciclopentilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloreuro**



- 25 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(h), usando ciclopentilamina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20%-70%/n-hexano durante 20 minutos para producir ciclopentilamida del ácido 4-(3-

25A

cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico en forma de un sólido naranja pálido (90 mg).

LC/MS [MH^+] 369 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{33}ClN_4O$.

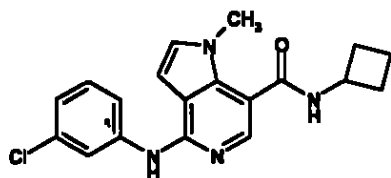
- 5 b) Hidrocloruro de ciclopentilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

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

- 10 ^1H -RMN (MeOD) δ 1,59-1,67 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,32-4,35 (1H, m), 7,01-7,02 (1H, d), 7,32-7,34 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,42-7,50 (2H, m), 7,60-7,62 (2H, m).

LC/MS [MH^+] 369 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{33}ClN_4O$.

- 15 **Ejemplo 56a y 56b: Ciclobutilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico**



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

- 25 LC/MS [MH^+] 355 coherente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{33}ClN_4O$.

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

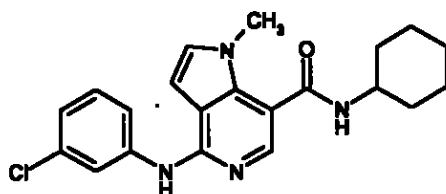
- 30 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (89 mg).

23

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

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 355 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

5 Ejemplo 57a y 57b: Ciclohexilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloreuro



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

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 383 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

b) Hidrocloreuro de ciclohexilamina del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

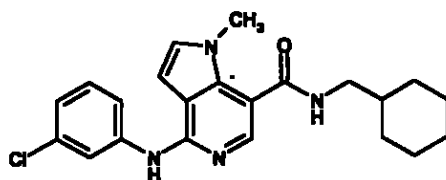
15

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

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

20 LC/MS $[\text{MH}^+]$ 381 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Ejemplo 58a y 58b: Ciclohexilmetilamina del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloreuro



25

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(h), usando ciclohexilmetilamina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de

257
256

acetato de etilo al 0%-50%/n-hexano durante 20 minutos para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (84 mg)

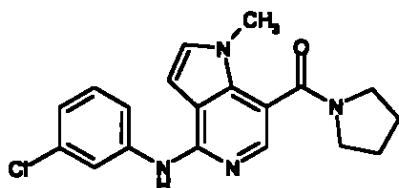
LC/MS [MH⁺] 395 coherente con la fórmula molecular C₂₂H₂₅³⁵CIN₄O.

- 5 b) Hidrocloruro de ciclohexilmetilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxílico

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (93 mg).

- 10 ¹H-RMN (MeOD) δ 1,02-1,08 (2H, m), 1,22-1,32 (3H, m), 1,63-1,85 (6H, m), 3,25 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,33-7,35 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,43-7,50 (2H, m), 7,63 (2H, s).
LC/MS [MH⁺] 397 coherente con la fórmula molecular C₂₂H₂₅³⁵CIN₄O.

- 15 **Ejemplo 59a y 59b: 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona y su sal hidrocloruro**



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

LC/MS [MH⁺] 355 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵CIN₄O.

- 25 b): Hidrocloruro de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona

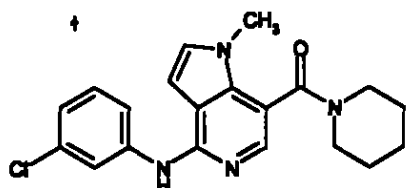
- 30 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51i con la excepción de que el disolvente usado fue metanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (78 mg).

255
257

^1H -RMN (400MHz, MeOD) δ 1,96-2,06 (4H, m), 3,42 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,85 (3H, s), 7,08 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,48-7,50 (2H, m), 7,56-7,59 (3H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 353 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

5 Ejemplo 60a y 60b: 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol-3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona y su sal hidrocioruro



- 10 a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(h) usando piperidina y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50%-100%/n-hexano durante 20 minutos para producir 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol-3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona en forma de un sólido blanquecino (89 mg). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

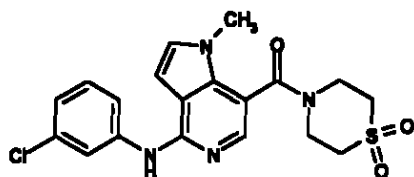
- 15 b) Hidrocioruro de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol-3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona

- 20 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (92 mg).

^1H -RMN (MeOD) δ 1,56-1,59 (2H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,87-3,91 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,48-7,50 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 367 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

- 25 **Ejemplo 61a y 61b: 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol-3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1H-tiomorfolin-4-il)-metanona**



256
258

a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(h) y se purificó por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-80%/n-hexano durante 20 minutos para producir 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1 β -tiomorfolin-4-il)-metanona en forma de un sólido blanquecino (78 mg).

LC/MS [MH⁺] 417 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

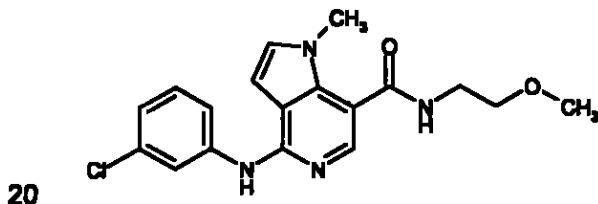
b) Hidrocloruro de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1 β -tiomorfolin-4-il)-metanona

10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (65 mg).

¹H-RMN (MeOD) δ 3,05-3,08 (1H, m), 3,30-3,32 (2H+MeOH, m), 3,41-3,44 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90-3,95 (2H, m), 4,01-4,03 (1H, m), 4,67-4,70 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,73 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 417 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

Ejemplo 62a y 62b: (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro



a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(h) usando 2-metoxietilamina e intentando la purificación por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-80%/n-hexano durante 20 minutos seguido de 80%-100% durante 5 minutos más y, sin embargo, no se consiguió purificar el compuesto. Sin embargo, la purificación sobre MDAP produjo el compuesto del título en forma de una goma incolora (138 mg).

LC/MS [MH⁺] 359 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂.

267
259

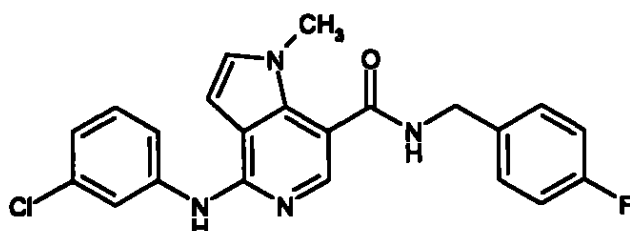
b) Hidrocloruro de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) con la excepción de que el disolvente usado fue metanol, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (66 mg).

¹H-RMN (DMSO) δ 3,29 (3H, s), 3,35-3,60 (4H+MeOH, m), 3,85 (3H, s), 7,27 (1H, d, J=4Hz), 7,41-7,65 (6H, m), 8,96 (1H, s ancho), 11,11 (1H, s ancho).

LC/MS [MH⁺] 399 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂.

10 **Ejemplo 63a y 63b: 4-Fluoro-bencilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y su sal hidrocloruro**



a) Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(h) y se purificó sobre MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (33 mg).

15 LC/MS [MH⁺] 409 coherente con la fórmula molecular C₂₂H₁₈³⁵ClFN₄O.

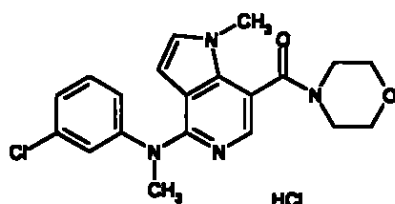
b) Hidrocloruro de 4-fluoro-bencilamida del ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

20 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 51(i) con la excepción de que el disolvente usado fue 1:1 de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (28 mg).

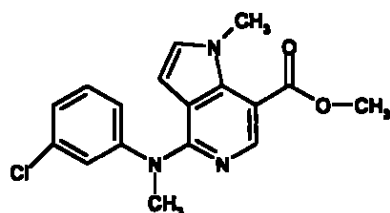
¹H-RMN (DMSO) δ 3,77 (3H, s), 4,48 (2H, d, J=6Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,50 (4H, m), 7,53-7,72 (4H, m), 9,49 (1H, s ancho), 11,21 (1H, s ancho).

25 LC/MS [MH⁺] 409 coherente con la fórmula molecular C₂₂H₁₈³⁵ClFN₄O.

Ejemplo 64: Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-7-il}-morfolin-4-il-metanona

258
260

a) Éster metílico del ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico



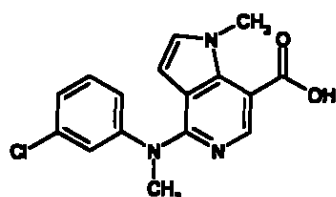
5

A una solución de éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (0,5 g) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron 3-cloro-N-metil anilina (0,629 g) y ácido metanosulfónico (0,289 ml). La mezcla se irradió en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. Se retiró el 1,4-dioxano al vacío y el residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (350 mg).

10

LC/MS $[MH^+]$ 330 coherente con la fórmula molecular $C_{17}H_{16}^{35}ClN_3O_2$

b) Ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico



15

A una solución de éster metílico del ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (350 mg) en metanol (20 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El metanol se retiró al vacío y el residuo se recogió en agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico. Se añadió cloruro sódico sólido para saturar la fase acuosa y la solución se extrajo con tetrahidrofurano (2x50 ml). Las capas de tetrahidrofurano se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (332 mg)

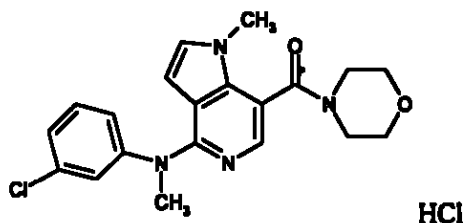
20

LC/MS $[MH^+]$ 316 coherente con la fórmula molecular $C_{16}H_{14}^{35}ClN_3O_2$

289
261

RMN (d^6 -DMSO) δ 3,64 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,11 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,37-7,40 (1H, m), 7,43-7,60 (3H, m), 8,27 (1H, s), 13,00-13,80 (1H, pico ancho de protón ácido)

c) Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il)-
5 morfolin-4-il-metanona

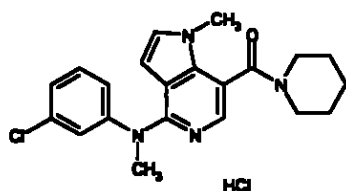


A una solución de ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-
10 carboxílico (50 mg), en dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1[3-(dimetilamino)propil]-3-
etilcarbodiimida (35 mg), 1-hidroxibenzotriazol (26 mg), N-etilmorfolina (250 μ l), y morfolina
(30 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La dimetilformamida se
evaporó y el residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título. Éste se trató con
HCl 4 M y después se liofilizó para dar el hidrocloruro (23 mg).

15 LC/MS [MH^+] 385 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}N_4^{35}ClO_2$

RMN (MeOD) δ 3,49-3,88 (14H, m), 5,37 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,10-7,31 (3H, m), 7,34 (1H, t),
7,81 (1H, s).

Ejemplo 65: Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H -pirrol[3,2-
20 c]piridin-7-il)-piperidina-1-il-metanona



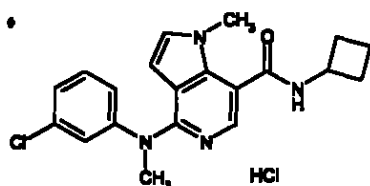
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-
25 amino]-1-metil-1H-pirrol[3,2-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y piperidina (32 μ l)
para dar el compuesto del título (31 mg).

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

260
262

RMN (MeOD) δ 1,56-1,58 (2H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 3,41-3,48 (2H, m) 3,56 (3H, s), 3,70 (4H, m), 3,76-3,91 (1H, m), 5,39-5,40 (1H, d), 6,97-6,98 (1H, d), 7,13-7,23 (3H, m), 7,33-7,35 (1H, t), 7,77 (1H, s).

5 Ejemplo 66: Hidrocloruro de ciclobutilamida del ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico

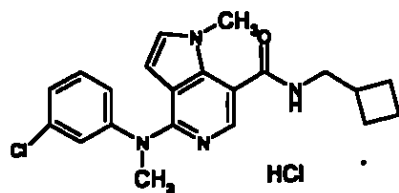


- 10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y ciclobutilamina (27 μ l) para dar el compuesto del título (38 mg).

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

- RMN (MeOD) δ 1,80-1,83 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,382,41 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,50-4,54 (1H, m) 5,41-5,42 (1H, d), 6,96-6,97 (1H, d), 7,12-7,23 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, t), 7,92 (1H, s).

Ejemplo 67: Hidrocloruro de ciclobutilmetil amida del ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico



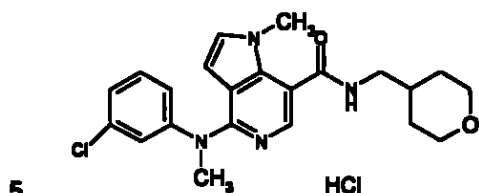
20

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y ciclobutilmetilamina (27 μ l) para dar el compuesto del título (38 mg).

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

- 25 RMN (MeOD) δ 1,81-1,95 (4H, m), 2,11-2,15 (2H, m), 3,64-2,68 (1H, m), 3,43-3,45 (2H, d), 3,54 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,41-5,42 (1H, d), 6,94-6,95 (1H, d), 7,08-7,19 (3H, m), 7,31-7,33 (1H, t), 7,94 (1H, s).

Ejemplo 68: Hidrocloruro de (tetrahidropirán-4-ilmetil)-amida del ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H -pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico



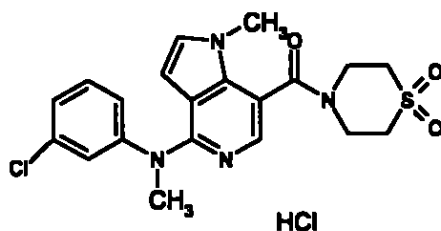
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y tetrahidro-pirán-4-il -metilamina (37 mg) para dar el compuesto del título (39 mg).

LC/MS $[MH^+]$ 413 coherente con la fórmula molecular $C_{22}H_{23}^{35}ClN_4O_2$

- 10 RMN (MeOD) δ 1,33-1,43 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 1,92-1,94 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m + MeOH), 3,40-3,46 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96-3,99 (2H, m), 5,41-5,42 (1H, d), 6,96-6,97 (1H, d), 7,12-7,16 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,95 (1H, s)

Ejemplo 69: Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H -pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-(dioxo-1/6- tiomorfolina-4-il)-metanona

15



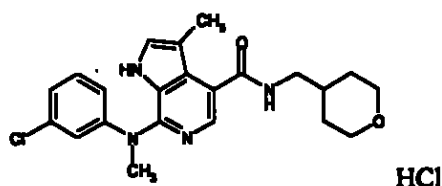
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 64 (c) usando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (50 mg) y tiomorfolina 1,1-dióxido (43 mg) para dar el compuesto del título (24 mg).

- 20 LC/MS $[MH^+]$ 433 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_3S$

RMN (δ^6 -DMSO) δ 3,65-3,67 (6H, m), 3,75-4,25 (4H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 5,12 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,46-7,64 (4H, m), 8,07 (1H, s)

Ejemplo 70: Sal hidrocloruro de (tetrahidro-pirán-4-ilmetil)-amida del ácido 7-[(3-cloro-fenil)(metil)amino]-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico

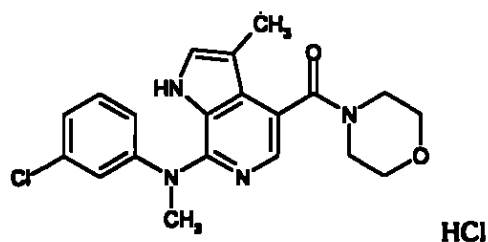
25

262
264

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoyl]-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (100 mg) y 3-cloro-N-metilanilina (0,5 ml) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con hexano seguido de metanol al 2%/diclorometano y seguido de metanol al 5%/diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con metanol al 3%/diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (31 mg).

LC/MS [MH⁺] 413 coherente con la fórmula molecular C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂

Ejemplo 71: Sal hidrocioruro de 1-[(7-(3-cloro-fenil)(metil)amino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



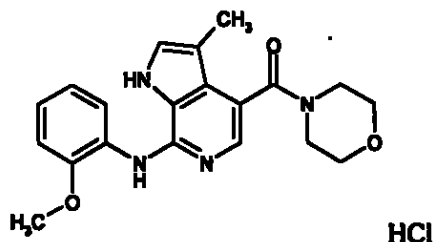
A una solución de 3-cloro-N-metilanilina (187 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 53 mg). Cuando cesó la efervescencia, se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxílico en 1,4-dioxano (1 ml) y la solución se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 1 hora. El 1,4-dioxano se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Después, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (25 ml) y agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con hexano seguido de acetato de etilo al 50%/hexano seguido de acetato de etilo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución de ácido

28
265

clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La solución se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja (9 mg).

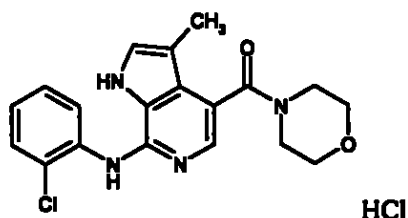
LC/MS [M-H]⁺ 383 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂

5 Ejemplo 72: Sal hidrocioruro de 1-[7-(2-Metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



- Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrólo[2,3-c]piridina-1-carboxílico (120 mg), *o*-anisidina (71 μ l), y ácido metanosulfónico (41 μ l) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. La masa sólida obtenida se disolvió en metanol, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite pardo (2 g). El residuo se purificó por
- 10 cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con hexano seguido de acetato de etilo al 25%/hexano seguido de acetato de etilo al 50%/hexano. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). El precipitado sólido resultante después se retiró por filtración, se secó por succión y después se secó adicionalmente a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (56 mg).
- 15 LC/MS [M-H]⁺ 367 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₂N₄O₃
- 20

Ejemplo 73: Sal hidrocioruro de 1-[7-(2-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



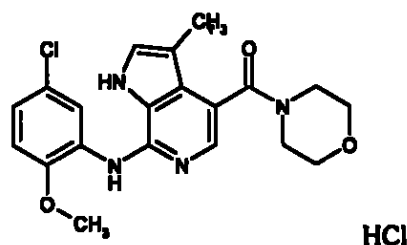
269
266

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 2-cloroanilina y calentando durante 1 hora. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexano.

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

5

Ejemplo 74: Sal hidroc্লoruro de 1-[7-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



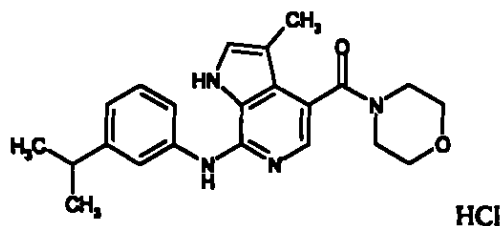
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 5-cloro-2-metoxianilina con la excepción de que se purificó por trituración con éter dietílico y de que la sal hidroc্লoruro se formó por disolución en metanol y el tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 gotas). La mezcla se evaporó, se trituró con éter dietílico y se retiró por filtración y después se secó a 40°C al vacío.

10

LC/MS $[MH^+]$ 401 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$

15

Ejemplo 75: Sal hidroc্লoruro de 1-[7-(3-isopropil-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

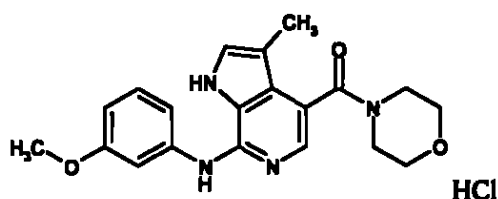


Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 3-isopropilanilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo.

20

LC/MS $[MH^+]$ 379 coherente con la fórmula molecular $C_{22}H_{26}N_4O_2$

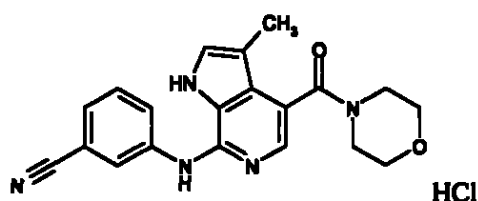
Ejemplo 76: Sal hidroc্লoruro de 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

263
267

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando m-anisidina y calentando durante 1 hora. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexano.

- 5 LC/MS $[MH^+]$ 367 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{22}N_4O_3$

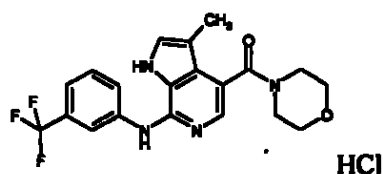
Ejemplo 77: Sal hidrocloreuro de 1-[7-(3-ciano-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



- 10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 3-cianoanilina y calentando durante 1 hora. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexano.

LC/MS $[MH^+]$ 362 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{19}N_5O_2$

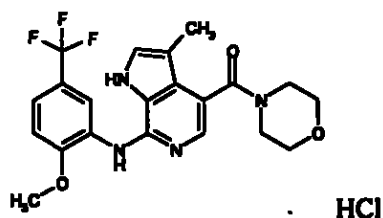
- 15 **Ejemplo 78:** Sal hidrocloreuro de 1-[7-(3-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona



- 20 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 3-trifluorometil-anilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 70%/hexano.

LC/MS $[MH^+]$ 405 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$

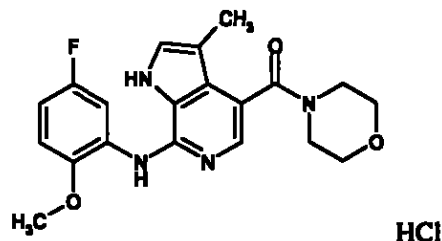
Ejemplo 79: Sal hidrocloreuro de 1-[7-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

266
268

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 2-metoxi-5-trifluorometilnilina. Se purificó por cromatografía Biotage sobre gel de sílice (9 g), eluyendo con acetato de etilo al 75%/hexano. La formación de la sal se realizó de una forma similar a la del Ejemplo 74.

5 LC/MS $[MH^+]$ 435 coherente con la fórmula molecular $C_{21}H_{21}F_3N_4O_3$

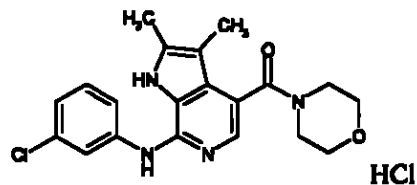
Ejemplo 80: Sal hidroc্লoruro de 1-[7-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-il]-1-morfolin-4-il-metazona



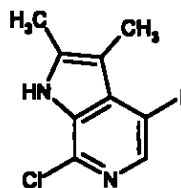
10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 72 usando 5-fluoro-2-metoxianilina. La purificación y formación de la sal se realizó de una forma similar a la del Ejemplo 74.

LC/MS $[MH^+]$ 385 coherente con la fórmula molecular $C_{20}H_{21}FN_4O_3$

Ejemplo 81: Sal hidroc্লoruro de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-4-il]-1-morfolin-4-il-metazona



(a) 7-cloro-4-yodo-2,3-dimetil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina



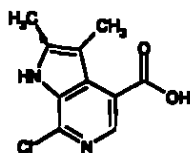
267
269

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1 Método 2(c) usando bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano) (142 ml) y se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano.

LC/MS $[MH^+]$ 307 coherente con la fórmula molecular $C_9H_9^{35}ClIN_2$

5

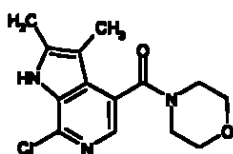
(b) Ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(b) usando tres equivalentes de cloruro de isopropil magnesio y realizando la reacción a 0°C.

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

(c) 7-cloro-2,3-dimetil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina

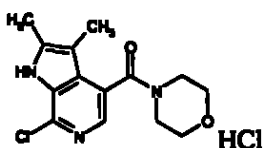


15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(c).

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

(d) Sal hidroccloruro de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona

20



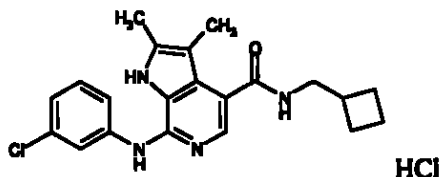
Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) usando 3-clorooanilina. Se usó metanol en lugar de acetato de etilo para la formación de la sal.

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

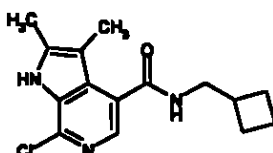
25

268
270

Ejemplo 82: Sal hidrocioruro de ciclobutilmetil-amida del ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



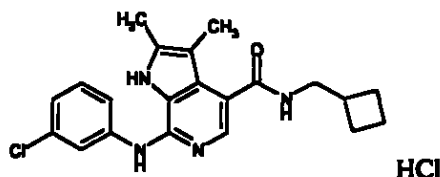
- 5 (a) Ciclobutilmetil-amida del ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



- 10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(c) a partir de ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-4-carboxílico y 1-ciclobutilmetanamina.

LC/MS $[MH^+]$ 292 coherente con la fórmula molecular $C_{15}H_{18}^{35}ClN_3O$

- (b) Sal hidrocioruro de ciclobutilmetil-amida del ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-4-carboxílico



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 4(d) usando 3-clorofenilamina. Se usó metanol en lugar de acetato de etilo para la formación de la sal.

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

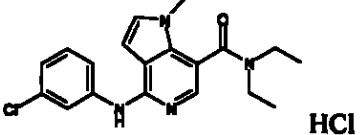
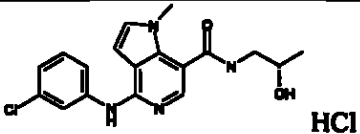
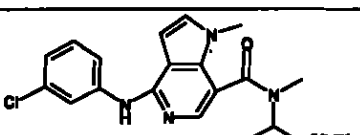
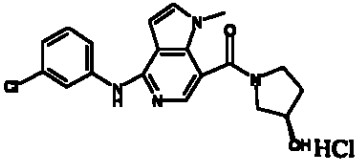
- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 51(h) usando ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxílico y la amina apropiada, con la excepción de que la mezcla de acetato de etilo se lavó primero con bicarbonato sódico al 5% y después tres veces con agua y una vez con una solución saturada de salmuera y después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La formación de la sal se realizó de una forma similar a la del

269
271

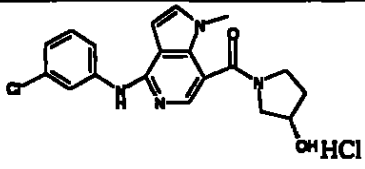
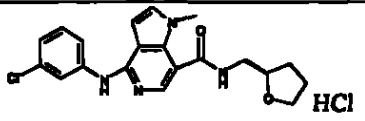
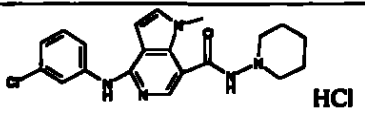
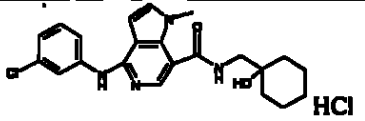
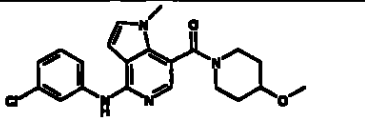
Ejemplo 51i con la excepción de que la sal se formó por disolución en metanol antes del tratamiento con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico.

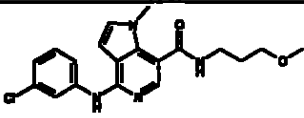
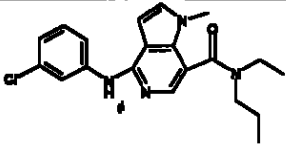
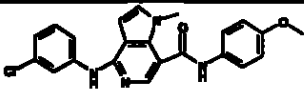
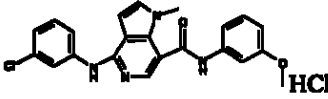
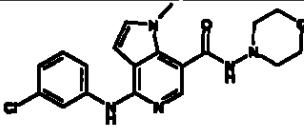
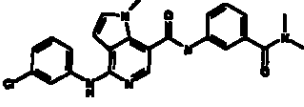
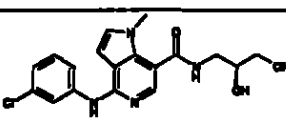
El Ejemplo 84 fue demasiado insoluble para MDAP y se purificó por trituración con éter dietílico y se suspendió en metanol para formar la sal hidrocloreto.

- 5 El Ejemplo 89 precipitó durante el tratamiento y se retiró por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo.

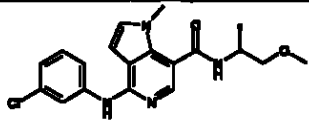
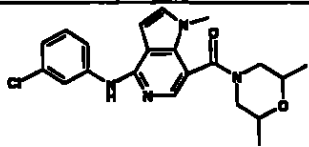
Ejemplo No	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
83		hidrocloreto de 4-[(3-clorofenil)amino]-N,N-dietil-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
84		Hidrocloreto de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxiampil]-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 359 C ₁₈ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
85		Hidrocloreto de 4-[(3-clorofenil)amino]-N,1-dimetil-N-(1-metiletil)-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
86		Hidrocloreto de (3R)-1-((4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-7-il)carbonil)-3-pirrolidinol	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂

270
272

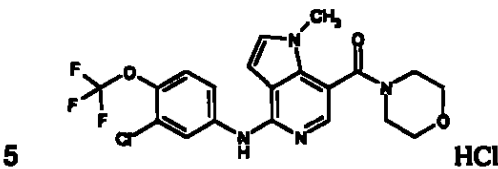
87		Hidrocloruro de (3 <i>S</i>)-1-((4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-7-il}carbonil)-3-pirrolidinol	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
88		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil- <i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-tetrahidro-2-furanilmetil]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
89		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil- <i>N</i> -1-piperidinil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 384 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O
90		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]- <i>N</i> -[(1-hidroxiciclohexil)metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
91		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-clorofenil)-1-metil-7-{[4-(metiloxi)-1-piperidinil]carbonil}-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

92	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[3-(metiloxi)propil]-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
93	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-etil-1-metil-N-propil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O
94	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
95	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[3-(metiloxi)fenil]-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
96	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-4-morfolinil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 386 C ₁₉ H ₂₀ ³⁵ ClN ₅ O ₂
97	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-{3-(dimetilamino)carbonil}fenil}-1-metil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 448 C ₂₄ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O ₂
98	 HCl	Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-[(2S)-2,3-	LCMS [MH ⁺] 375 C ₁₈ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₃

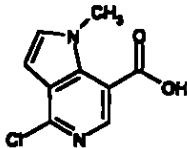
274

		dihidroxipropil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	
99		Hidrocloruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
100		Hidrocloruro de N-(3-clorofenil)-7-[(2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

Ejemplo 101: Hidrocloruro de N-(3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina



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



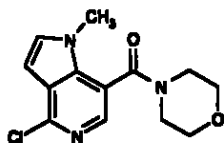
10 A una solución de éster metílico del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (0,5 g), en metanol (20 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se añadió cloruro sódico sólido para saturar la fase acuosa y la solución se extrajo con

225

tetrahidrofurano (2x 50 ml). Las capas de tetrahidrofurano se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (460 mg).

RMN (MeOD) δ 3,95 (3H, s), 6,69 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,37 (1H, s), 13,60 (1H, s a).

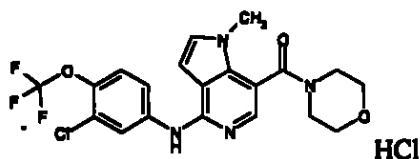
5 (b) 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina



- 10 A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (660 mg) en dimetilformamida (10 ml) se le añadieron 1-[3-(diemetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,21 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,86 g), N-etilmorfolina (0,8 ml) y morfolina (0,55 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico y se secaron (MgSO_4) y después se evaporaron para
- 15 producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (783 mg). Éste se utilizó sin purificación adicional.

LC/MS [MH^+] 280 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

20 (c) Hidrocloruro de N-{3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina



- 25 Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (100 mg), 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (152 mg) y ácido metano sulfónico (47 μl) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por MDAP para producir la base libre en forma de un sólido blanquecino (97 mg). Éste se disolvió en metanol y una solución de ácido clorhídrico 1,0 M en

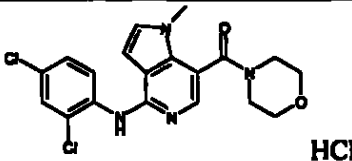
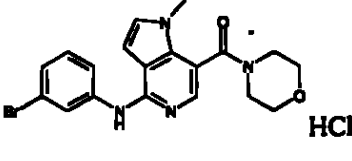
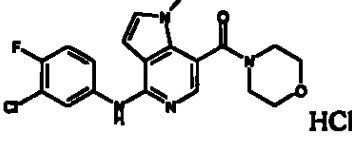
273
278

éter dietílico (0,3 ml) y después de la evaporación, se produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (100 mg).

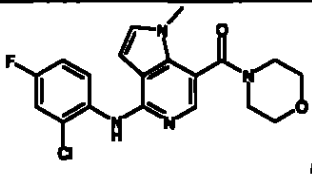
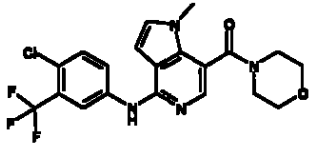
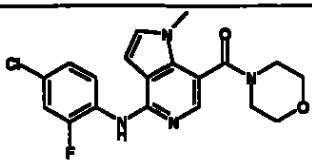
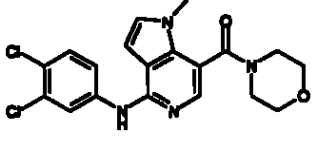
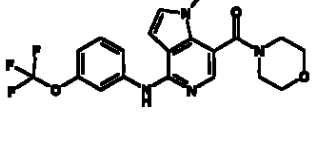
LC/MS [MH⁺] 455 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₁₈³⁵ClF₃N₄O₃.

- 5 Los ejemplos mostrados en la siguiente tabla se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 101 (c) a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina y la apropiada anilina disponible en el mercado. Los tiempos de reacción de microondas fueron 30 ó 60 min. Podría usarse diclorometano o acetato de etilo en el tratamiento de la fase acuosa, que podrían lavarse con bicarbonato sódico saturado antes de lavar con salmuera y/o agua y antes de
- 10 secar con un agente secante. Los ejemplos podrían purificarse por MDAP sin el tratamiento acuoso y antes del tratamiento con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico, los compuestos podrían disolverse en metanol, etanol, acetato de etilo, metanol/diclorometano o diclorometano. El Ejemplo 162 se purificó por cromatografía en columna de fase inversa sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5%-55%/agua.

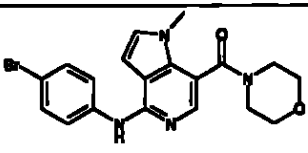
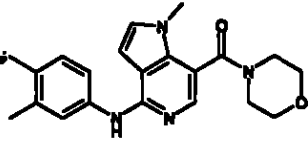
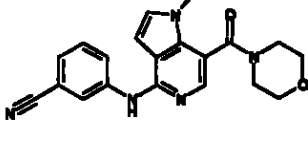
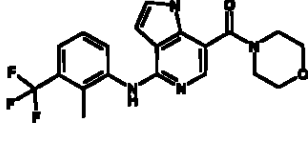
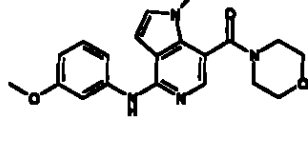
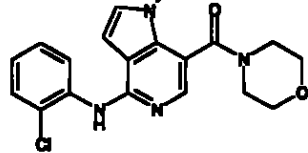
15

Ejemplo No.	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
102		Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,4-Diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
103		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-4-amina	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₇ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
104		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂

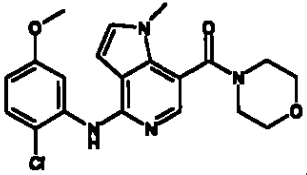
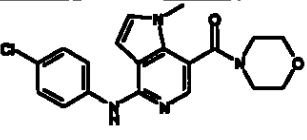
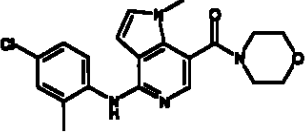
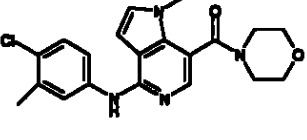
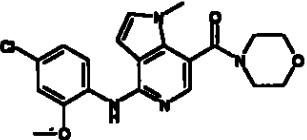
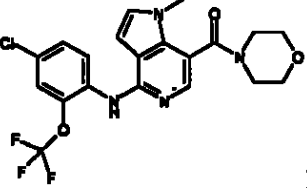
27A
27X

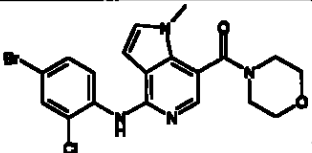
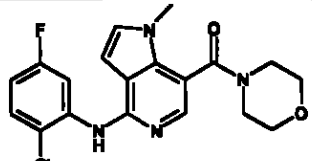
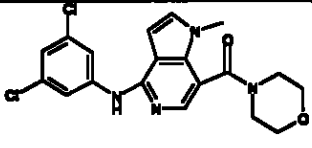
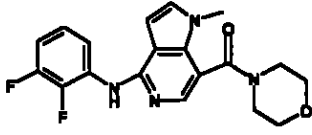
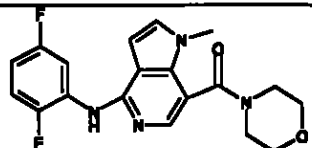
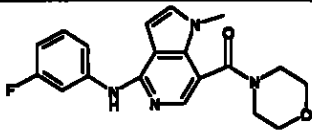
		pirrolo[3,2-c]piridin-4- amina	
105	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
106	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
107	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
108	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
109	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)- <i>N</i> -{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃

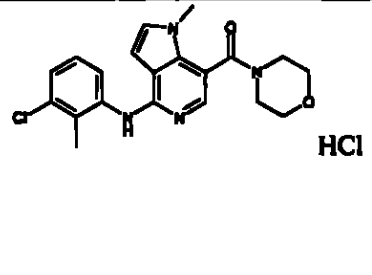
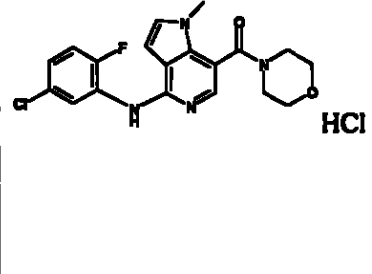
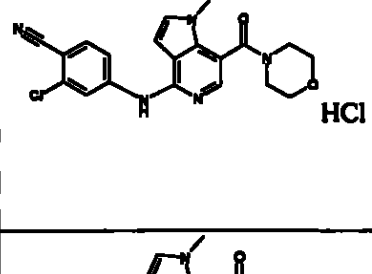
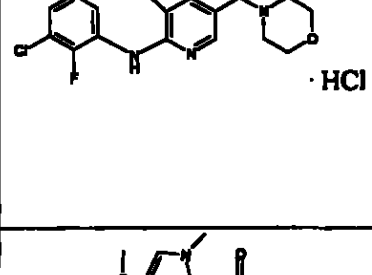
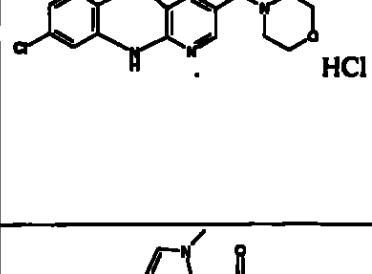
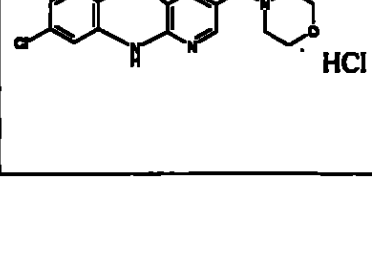
225
298

		c]piridin-4-amina	
110	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
111	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,4-Dimetilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
112	 HCl	Hidrocloruro de 3-([1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-il]amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 362 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂
113	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
114	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 367 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
115	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂

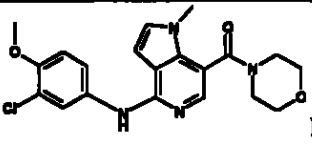
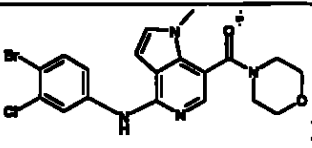
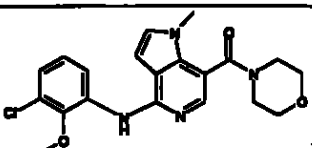
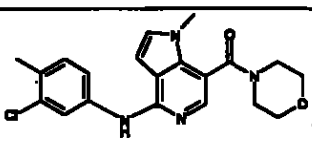
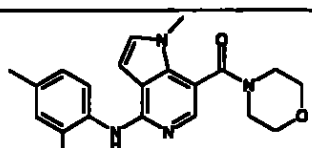
27/2/19

116	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[2-cloro-5-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
117	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
118	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
119	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-3-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
120	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
121	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃

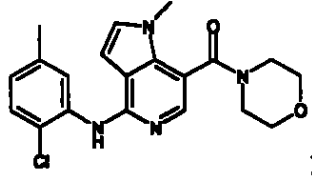
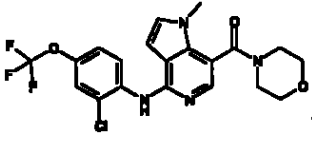
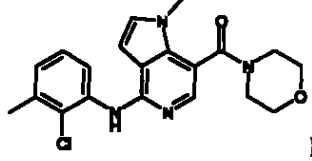
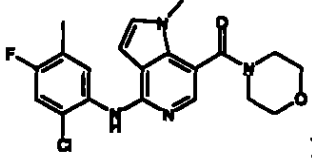
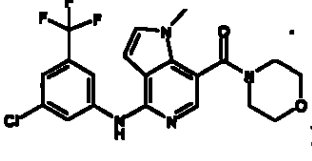
		pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	
122	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₂
123	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
124	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,5-Diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
125	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,3-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
126	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,5-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
127	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 355 C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂

128		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
129		Hidrocloruro de <i>N</i> -(5-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
130		Hidrocloruro de 2-cloro-4-([1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-il]amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 396 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClN ₅ O ₂
131		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
132		Hidrocloruro de <i>N</i> -[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
133		Hidrocloruro de <i>N</i> -(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

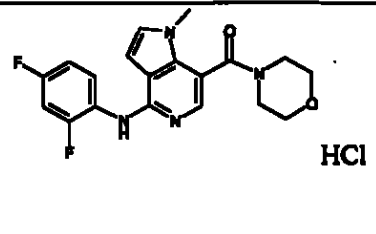
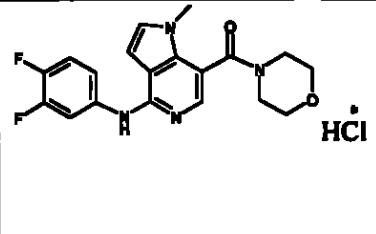
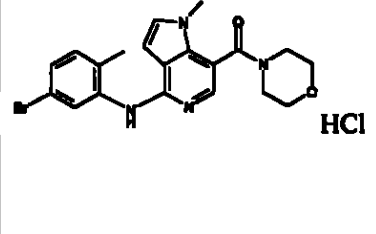
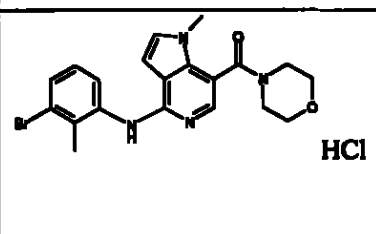
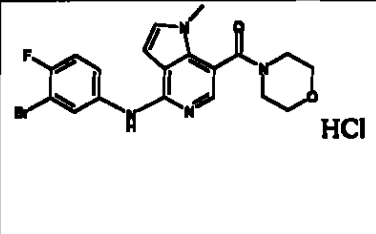
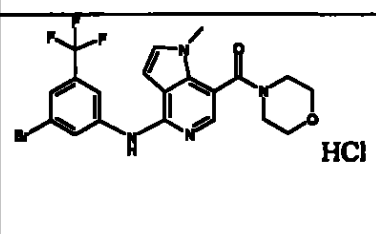
229
282

		amina	
134	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
135	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₃
136	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
137	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
138	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

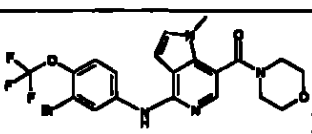
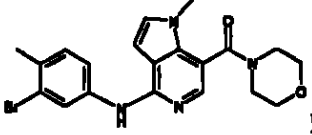
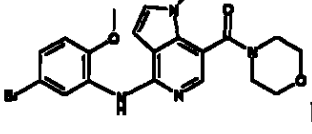
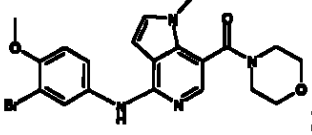
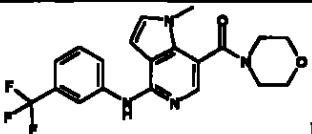
280
283

139	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-5-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS TR = 1,66 min [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
140	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
141	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-3-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
142	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 403 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
143	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂

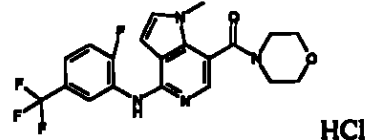
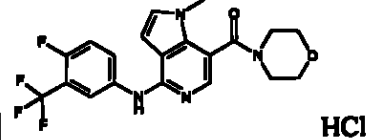
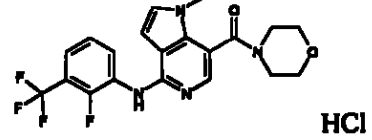
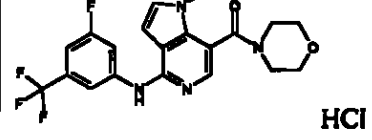
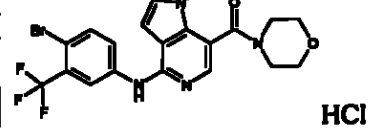
284

144		Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
145		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
146		Hidrocloruro de <i>N</i> -(5-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
147		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
148		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
149		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 483 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₂

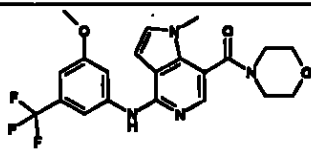
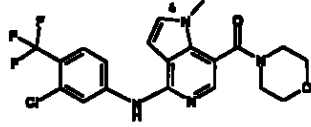
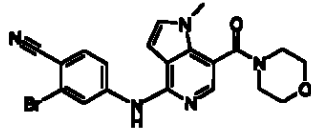
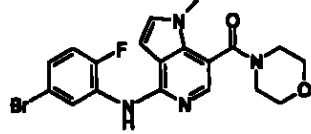
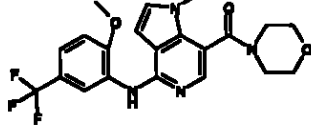
282
285

		amina	
150	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -{3-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
151	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromo-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
152	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 445 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₃
153	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 445 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₃
154	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂

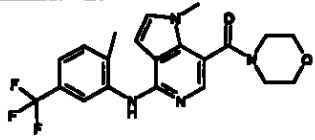
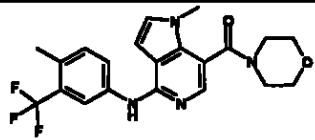
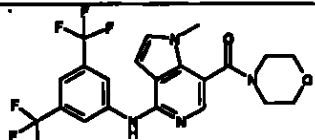
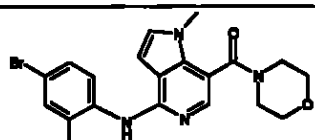
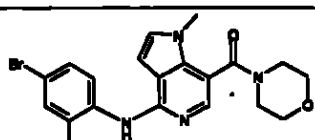
283
286

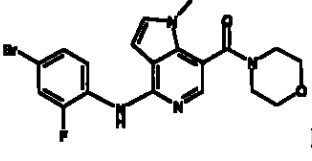
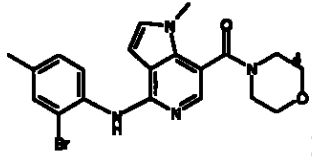
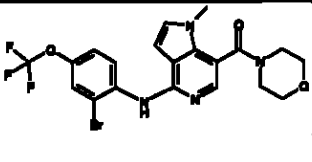
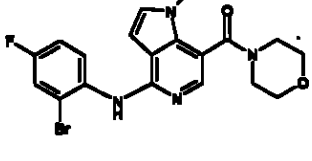
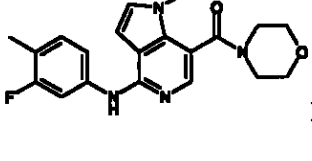
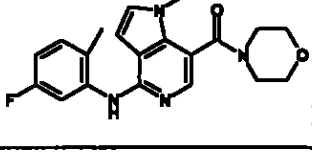
155	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
156	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
157	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
158	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 423 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₂
159	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-	LCMS [MH ⁺] 485 C ₂₀ H ₁₈ ⁸¹ BrF ₃ N ₄ O ₂

284
297

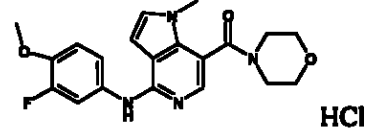
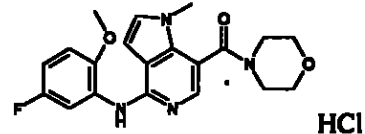
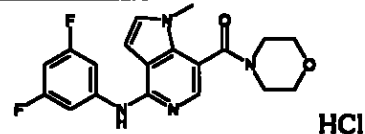
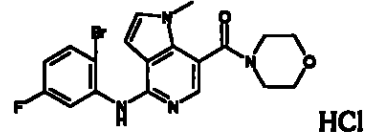
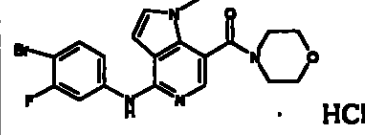
		amina	
160	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[3-(metiloxi)-5- (trifluorometil)fenil]-7- (4-morfolinilcarbonil)- 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃
161	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3- cloro-4- (trifluorometil)fenil]-1- metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
162	 HCl	Hidrocloruro de 2- bromo-4-([1-metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- il]amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 440 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ Br N ₅ O ₂
163	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(5- bromo-2-fluorofenil)-1- metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
164	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[2-(metiloxi)-5- (trifluorometil)fenil]-7- (4-morfolinilcarbonil)- 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃

288

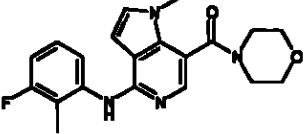
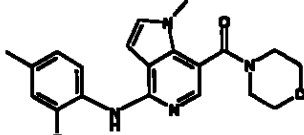
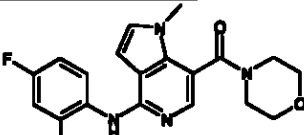
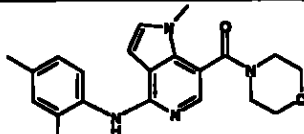
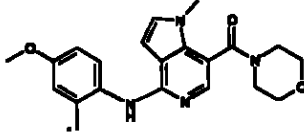
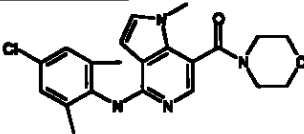
165	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[2-metil-5- (trifluorometil)fenil]-7- (4-morfolinilcarbonil)- 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
166	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[4-metil-3- (trifluorometil)fenil]-7- (4-morfolinilcarbonil)- 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
167	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3,5- bis(trifluorometil)fenil]- 1-metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 473 C ₂₁ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂
168	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4- bromo-2-metilfenil)-1- metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ Br N ₄ O ₂
169	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -{4- bromo-2- [(trifluorometil)oxi]fenil }-1-metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃

170	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
171	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-bromo-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
172	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
173	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
174	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
175	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂

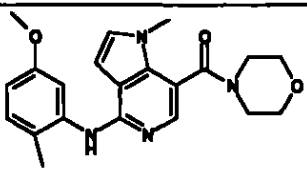
287
290

		morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	
176	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3- fluoro-4- (metiloxi)fenil]-1-metil- 7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
177	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[5- fluoro-2- (metiloxi)fenil]-1-metil- 7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
178	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,5- difluorofenil)-1-metil-7- (4-morfolinilcarbonil)- 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
179	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2- bromo-5-fluorofenil)-1- metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ BrFN ₄ O ₂
180	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4- bromo-3-fluorofenil)-1- metil-7-(4- morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> - pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4- amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ BrFN ₄ O ₂

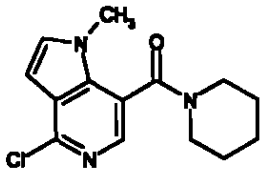
288
291

181	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
182	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-fluoro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
183	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
184	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,4-Dimetilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
185	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃
186	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

209
292

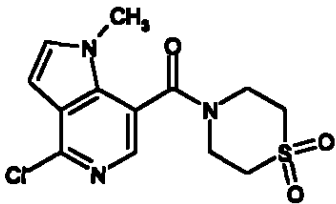
		amina	
187	 HCl	Hidrocloreuro de 1-metil- <i>N</i> -[2-metil-5-(metiloxi)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃

Descripción 1: 4-cloro-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina



- 5 Una solución de cloruro de oxalilo (3,43 ml) en DCM (40 ml) se enfrió a 0°C y se añadió en porciones ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (3,75 g) seguido de la adición de DMF (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos, se añadió DCM (5 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y dimetilformamida (10 ml). Se añadieron *N*-etilmorfolina (9,09 ml) seguido de piperidina (3,53 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), bicarbonato sódico (3x 100 ml) y salmuera (30 ml), después se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó a 60°C al vacío, para producir el compuesto del título (3,95 g).
- 10
- 15 LC/MS [MH⁺] 278 coherente con la fórmula molecular C₁₄H₁₆³⁴ClN₃O.

Descripción 2: 4-cloro-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonyl]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina



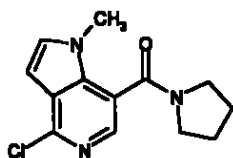
293

A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (726 mg) en dimetilformamida (12 ml) se le añadieron 1-[3-(diemetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,73 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,52 g), *N*-etilmorfolina (0,48 ml) e hidrocloreto de tiomorfolina 1,1-dióxido (0,66 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y después se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico/*n*-hexano y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,907 g).

LC/MS [MH^+] 328 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$.

10

Descripción 3: 4-cloro-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina



A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (0,84 mg) en dimetilformamida (20 ml) se le añadieron 1-[3-(diemetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,92 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,65 g), *N*-etilmorfolina (0,61 ml) y pirrolidina (0,4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y después se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de sílice Biotage 25M eluyendo con 97:3:0,3 de diclorometano/etanol/amoniaco para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,72 g).

20

LC/MS [MH^+] 264 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$.

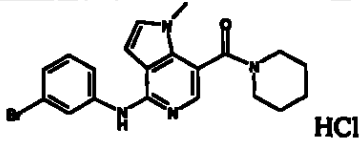
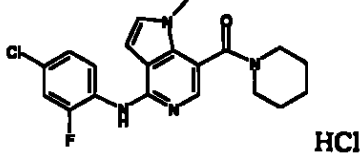
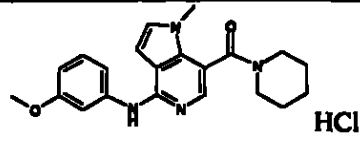
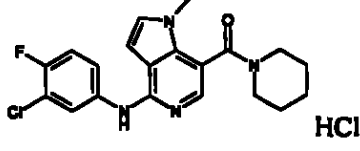
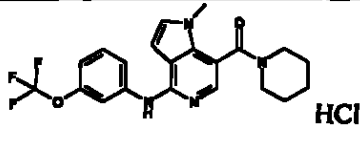
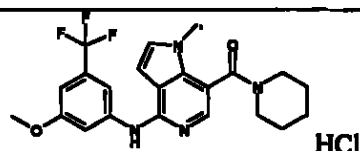
Los ejemplos mostrados en la siguiente tabla se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 101 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina o 4-cloro-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina o 4-cloro-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina y la anilina apropiada disponible en el mercado. Los tiempos de reacción de microondas fueron de 30 ó 60 min. Puede usarse diclorometano o acetato de etilo en la fase de tratamiento acuoso. Antes del tratamiento con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico, los compuestos podrían disolverse en metanol, acetato de etilo, metanol/diclorometano, diclorometano o acetato de etilo/etanol. El Ejemplo 195 se

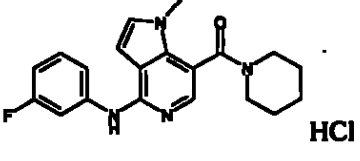
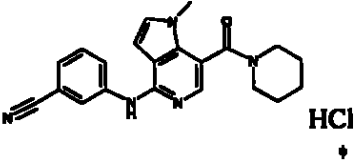
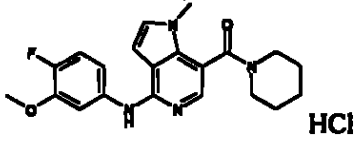
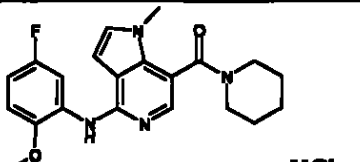
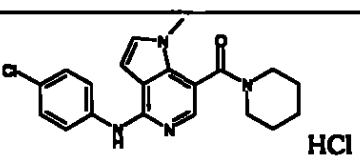
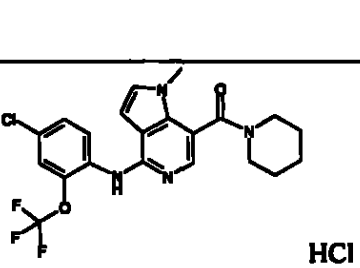
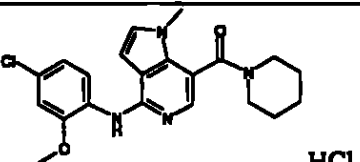
30

287
291

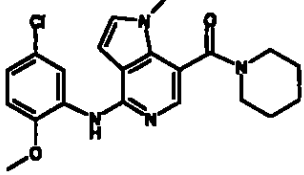
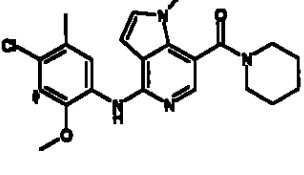
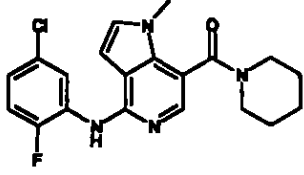
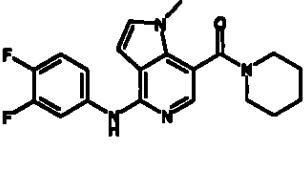
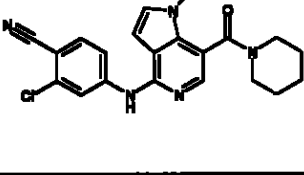
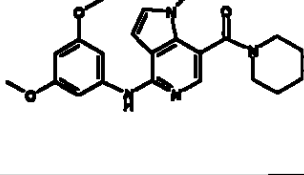
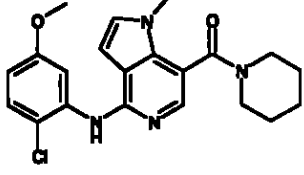
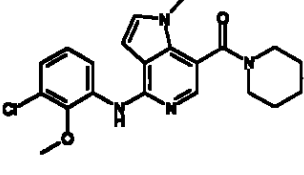
purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50%-100% /n-hexano.

287
295

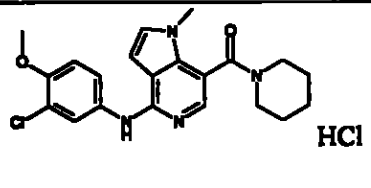
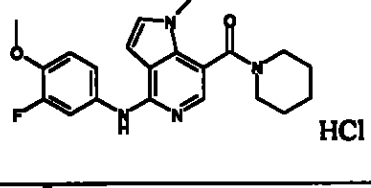
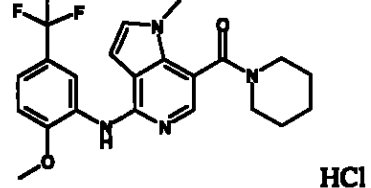
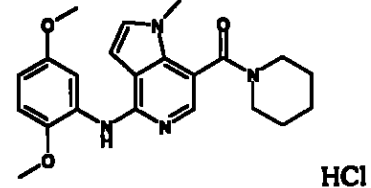
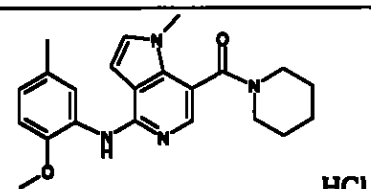
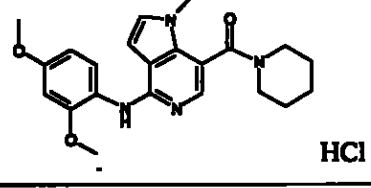
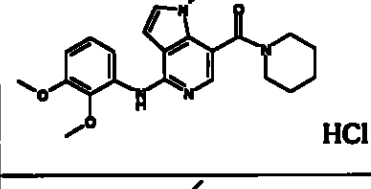
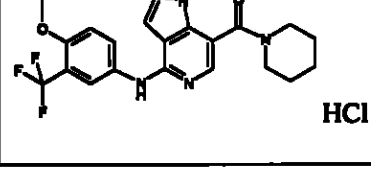
Ejemplo No.	Estructura	Nombre del compuesto	Datos
188		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 413/415 C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O
189		Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
190		Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[3-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
191		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
192		Hidrocloruro de 1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)- <i>N</i> -{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O 2
193		Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O 2

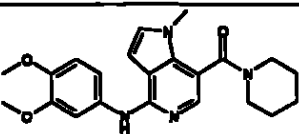
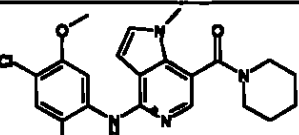
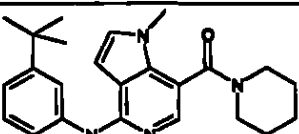
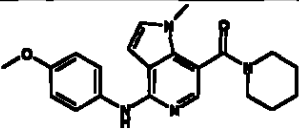
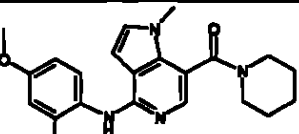
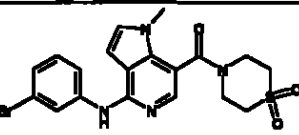
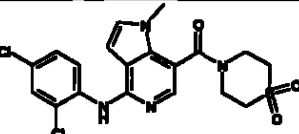
194		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 353 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O
195		Hidrocloruro de 3-([1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-il]amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 360 C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O
196		Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
197		Hidrocloruro de <i>N</i> -[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
198		Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-clorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
199		Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 453 C ₂₁ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
200		Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

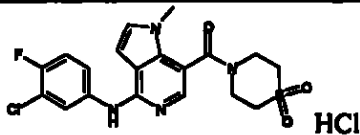
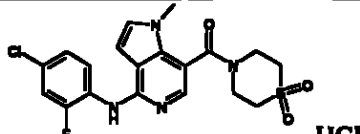
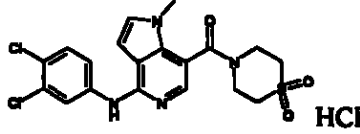
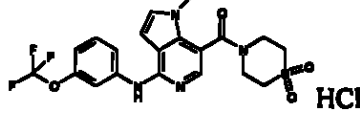
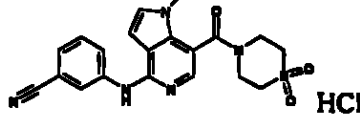
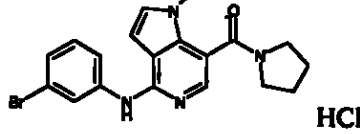
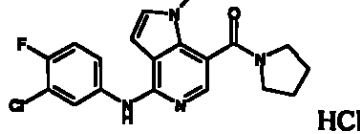
297

201	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
202	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-cloro-5-metil-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
203	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[5-cloro-2-fluorofenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O
204	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O
205	 HCl	Hidrocloruro de 2-cloro-4-([1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-il]amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 394 C ₂₁ H ₂₀ ³⁵ ClN ₃ O
206	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
207	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[2-cloro-5-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
208	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

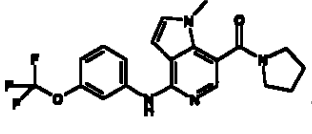
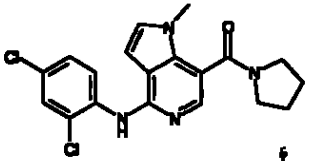
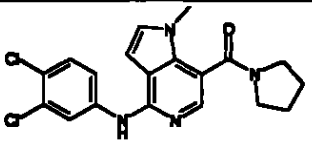
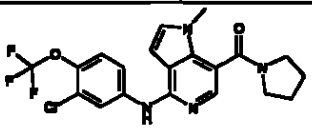
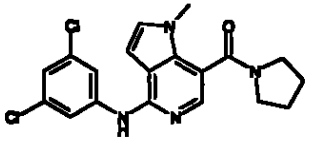
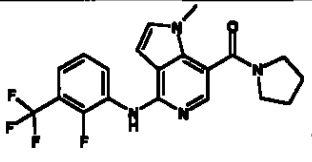
298

209		Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
210		Hidrocloruro de <i>N</i> -[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ F N ₄ O ₂
211		Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂
212		Hidrocloruro de <i>N</i> -[2,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
213		Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
214		Hidrocloruro de <i>N</i> -[2,4-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
215		Hidrocloruro de <i>N</i> -[2,3-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
216		Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[4-(metiloxi)-3-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂

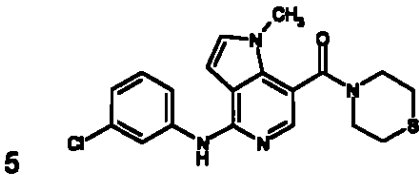
		pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	
217	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
218	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₃
219	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -[5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₂
220	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
221	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil- <i>N</i> -[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
222	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromofenil)-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 463 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O ₃ S
223	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S

224		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl FN ₄ O ₃ S
225		Hidrocloruro de <i>N</i> -(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl FN ₄ O ₃ S
226		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
227		Hidrocloruro de 7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil- <i>N</i> -{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 469 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S
228		Hidrocloruro de 3-{7-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-il}amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 410 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
229		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-bromofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O
230		Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl FN ₄ O

29/3
30/

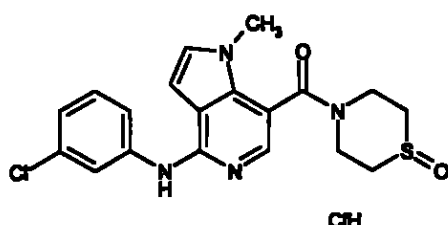
231	 HCl	Hidrocloruro de 1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)- <i>N</i> -(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂
232	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
233	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
234	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O ₂
235	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3,5-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
236	 HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O

Ejemplo 237: *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(4-tiomorfollilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



- A una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (0,2 g) en dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 1-[3-(diemetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,15 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g), *N*-etilmorfolina (0,34 ml) y tiomorfolina (0,13 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La
- 5 reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico seguido de una solución saturada de cloruro sódico, después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (236 mg).
- 10 LC/MS [MH⁺] 387 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄OS.

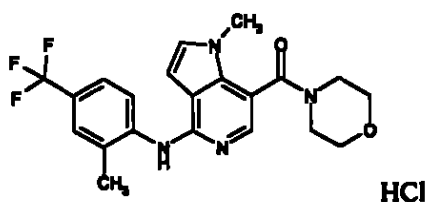
Ejemplo 238: Hidrocloruro de *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-[(1-óxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



- 15 Una solución de *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(4-tiomorfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina (100 mg) en DCM (3 ml) se enfrió a -78°C y se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (58 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y con una solución acuosa de sulfito sódico, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El
- 20 residuo se purificó por MDAP para producir la base libre en forma de un sólido blanquecino (84 mg). Éste se disolvió en metanol y una solución de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml) y después de la evaporación, se produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (85 mg).
- LC/MS [MH⁺] 403 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂S.

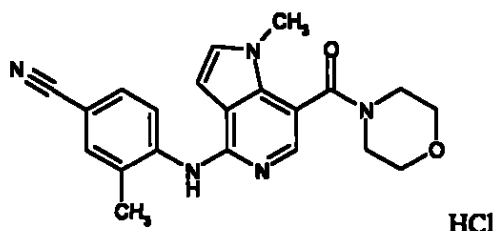
25

Ejemplo 239: 1-metil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



- Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 2-metil-4-trifluorometilanilina (60 μ l), carbonato de cesio (163 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación y la formación de la sal fueron como se ha descrito en el Ejemplo 101, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (52 mg).
- 10 LC/MS [MH⁺] 419 coherente con la fórmula molecular C₂₁H₂₁F₃N₄O₂.

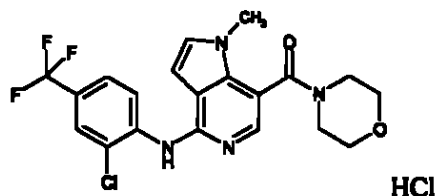
Ejemplo 240: 3-metil-4-[[1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-4-il]amino]benzonitrilo



- 15 Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 4-amino-3-metilbenzonitrilo (57 mg), carbonato de cesio (163 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con 2:1:1 de metanol/dimetilsulfóxido/éter dietílico para producir un sólido blanquecino. Éste se disolvió en 1:1 de metanol/diclorometano y una solución de ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico (1,4 ml) y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (36 mg).
- 20
- 25 LC/MS [MH⁺] 376 coherente con la fórmula molecular C₂₁H₂₁N₃O₂.

304

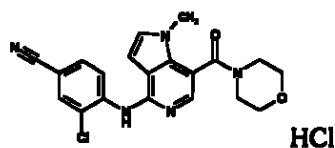
Ejemplo 241: Hidrocloruro de *N*-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-4-amina



Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 2-cloro-4-trifluorometilanilina (80 mg), carbonato de cesio (168 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,4 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,3 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7 mg) y se continuó calentando a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación y la formación de la sal fueron como se ha descrito en el Ejemplo 101, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (64 mg).

LC/MS t = 2,14 min, [MH⁺] 439 coherente con la fórmula molecular C₂₈H₁₈³⁵ClF₃N₄O₂.

Ejemplo 242: Hidrocloruro de 3-cloro-4-[[1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-4-il]amino]benzonitrilo



Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (100 mg), 2-cloro-4-cianoanilina (60 mg), carbonato de cesio (168 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (15 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (15 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) y se continuó calentando a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (15 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) y se continuó calentando a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó por trituración con 1:1 metanol:DMSO,

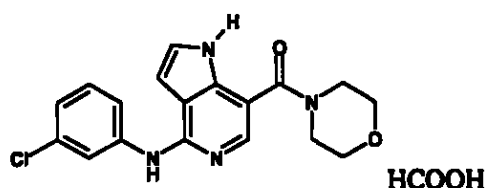
2305

lavando el sólido filtrado con metanol. La formación de la sal se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 101, para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (27 mg).

LC/MS $t = 1,89$ min, $[MH^+]$ 396 coherente con la fórmula molecular $C_{26}H_{18}^{35}ClN_5O_2$.

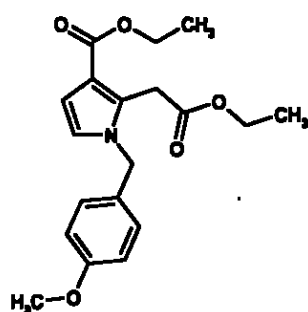
5

Ejemplo 243: Formiato de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



10

a) 2-[2-(Etiloxi)-2-oxoetil]-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



15

Una solución de ácido dietil 1,3 acetona dicarboxílico (27,0 ml) en 1,4 dioxano (60 ml) se añadió a 4-metoxibencilamina (104,1 ml) a 10°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a 5°C. Después se añadió gota a gota cloroacetaldehído frío (32,1 ml) durante 1,5 h manteniendo la temperatura entre 15 y 17°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se retiró y se extrajo dos veces con acetato de etilo y después las capas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). La solución se evaporó y el residuo se purificó usando Biotage Flash 75L eluyendo con acetato de etilo al 20%/n-hexano para producir el compuesto del título en forma de agujas blancas (9,44 g).

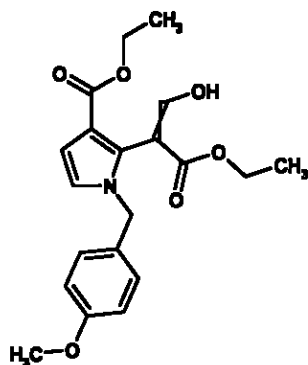
20

LCMS $[MH^+]$ 346 coherente con isómeros de fórmula molecular $C_{19}H_{23}NO_5$

25

232
306

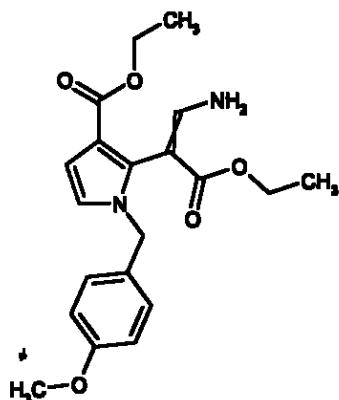
b) 2-{1-[(Etiloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



- Se agitó 2-[2-(etilo)-2-oxoetil]-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (6,1 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 23,0 g) y se continuó agitando durante 20 minutos después de completarse la adición. A la mezcla de reacción se le añadió formiato de etilo (3 ml) y se agitó for 45 minutos, tiempo después del cual se observó una exotermia y se controló por refrigeración de la mezcla de reacción a temperatura ambiente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos más, después se añadió formiato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó por la adición de la cantidad mínima de etanol y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro amónico saturado, la capa acuosa se retiró y se acidificó a pH 1 con una solución 2 M de ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó para producir un aceite que consistía en dos capas. La capa superior se desechó y la capa inferior se aisló para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo (6,59 g).

LC/MS [MH⁺] 374 coherente con isómeros de fórmula molecular C₂₀H₂₃NO₆

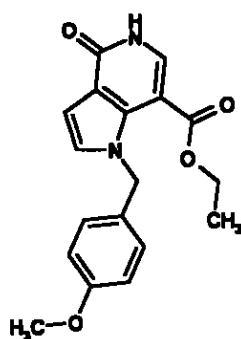
c) 2-{2-Amino-1-[(etilo)carbonil]etenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

304
307

- Una mezcla de 2-{1-[(etiloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (6,59 g), acetato amónico (6,47 g) y etanol (80 ml) se agitó a 60°C en una atmósfera de argón durante 4 h, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 4h, y después se calentó a 60°C durante una hora más. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, extrayendo la capa acuosa separada tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se agitó en n-hexano durante 1 h y la mezcla se dejó sedimentar. El n-hexano se retiró por decantación y el aceite se secó para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo (4,99 g).
- LC/MS [MH⁺] 373 coherente con isómeros de fórmula molecular C₂₀H₂₄N₂O₅

- d) 1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

15



- Una mezcla de 2-{2-amino-1-[(etiloxi)carbonil]etenil}-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (0,2 g), *tert*-butóxido sódico (26 mg) y dimetilformamida (2 ml) se irradió con microondas a 160°C durante 8 minutos. El procedimiento se repitió en una escala de 2 g y de 3 g, las soluciones enfriadas se combinaron, se añadieron lentamente a agua y después se

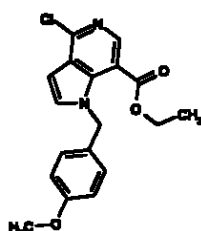
20

238
308

agitaron durante 25 minutos. Se formó un precipitado que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,00 g).

5 LC/MS [MH^+] 327 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

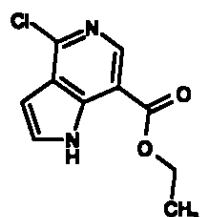
e) 4-Cloro-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo



- 10 Se calentaron 1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (2,90 g) y diclorofosfato de fenilo (18 ml) a 180°C en una atmósfera de argón durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó a pH 7 usando bicarbonato sódico sólido. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. La fase acuosa se separó y
- 15 se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,0 g).

LC/MS [MH^+] 345 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$

20 f) 4-Cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo



- Una solución de 4-cloro-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (2,00 g) en TFA (30 ml), anisol (1,84 ml), y ácido sulfúrico (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo
- 25

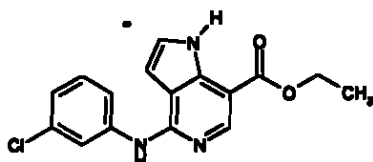
386
309

tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (0,49 g).

LC/MS [MH^+] 225 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

5

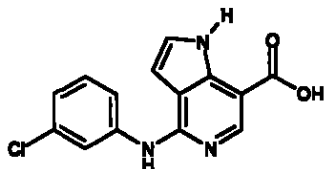
g) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo



- 10 Una mezcla de 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,49 g), 3-cloroanilina (0,46 ml) y ácido metanosulfónico (0,28 ml) en 1,4-dioxan (10 ml) se irradió a 180°C con microondas durante 30 minutos. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa acuosa se separó, se basificó con una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
- 15 secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (0,91 g).

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

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

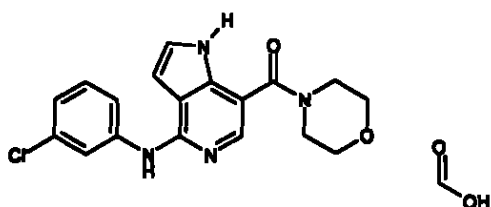


20

- Una mezcla de 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,34 g) e hidróxido sódico 2 M (1 ml) en metanol (3 ml) se irradió con microondas a 120°C durante 3 minutos. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se lavó tres veces con éter dietílico. La capa acuosa se separó y se acidificó con una solución
- 25 acuosa 2 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico y después las capas acuosa y orgánica se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (0,175 g).

LC/MS [MH^+] 288 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{10}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$

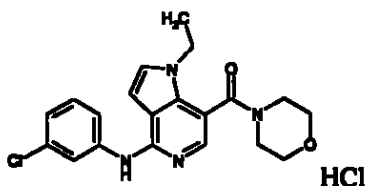
i) Formiato de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



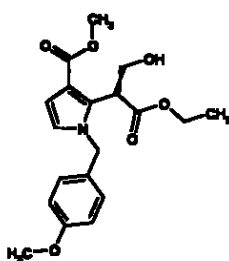
Una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (175 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (108 mg), morfolina (106 μ l) y *N*-etilmorfolina (309 μ l) en dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para producir un aceite pardo. La purificación por MDAP produjo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (86 mg).

LC/MS [MH^+] 357 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Ejemplo 244: Hidrocloreto de *N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



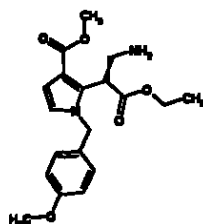
a) 2-{1-[(Etiloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo



Se agitó 2-[2-(etilo)-2-oxoetil]-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (18,51 g) en tetrahidrofurano seco (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón.

Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 70,0 g) y se continuó agitando durante 15 minutos después de completarse la adición. A la mezcla de reacción se le añadió formiato de etilo (9,12 ml) y se agitó for 30 minutos, tiempo después del cual se observó una exotermia y se controló por refrigeración de la mezcla de reacción a temperatura ambiente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó por la adición de la cantidad mínima de metanol y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro amónico saturado, la capa acuosa se retiró y se acidificó a pH 1 con una solución 2 M de ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó para producir un aceite que consistía en dos capas. La capa superior se desechó y la capa inferior se aisló para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo (17,6 g). LC/MS [MH⁺] 374 coherente con isómeros de fórmula molecular C₁₉H₂₁NO₆

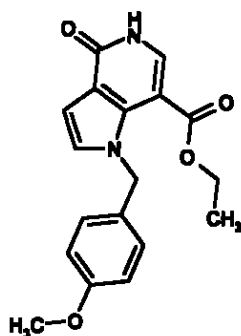
b) 2-{2-Amino-1-[(etilo)carbonil]etenil}-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-{1-[(etilo)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (17,6 g), acetato amónico (17,2 g) y etanol (200 ml) se agitó a 60°C en una atmósfera de argón durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, extrayendo la capa acuosa separada tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas separadas se lavaron con salmuera y después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo (17,7 g).

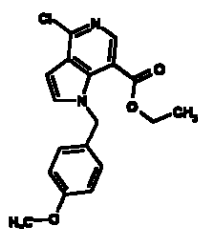
LC/MS [MH⁺] 359 coherente con isómeros de la fórmula molecular C₁₉H₂₂N₂O₅

c) 1-[[4-(Metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

309
3/2

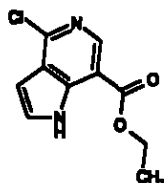
- Una mezcla de 2-((2-amino-1-((4-methoxyphenyl)methyl)-1H-pyrrol-3-carboxilato de metilo (2,95 g), *tert*-butóxido sódico (0,38 g) y dimetilformamida (20 ml) se irradió con microondas a 180°C durante 2,5 h. Los procedimientos se repitieron cinco veces, las
- 5 soluciones enfriadas se combinaron, se añadieron lentamente a agua enfriada con hielo y después se agitaron durante 25 minutos. Se formó un precipitado que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (14,45 g).
- 10 LC/MS [MH⁺] 327 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈N₂O₄

d) 4-Cloro-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo



- 15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 243(e) usando 1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo (14,45 g) y diclorofosfato de fenilo (100 ml) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (7,2 g). LC/MS [MH⁺] 345 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₁₇³⁵ClN₂O₃

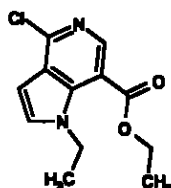
- 20 e) 4-Cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo



Una solución de 4-cloro-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (1,00 g) en TFA (15 ml) y anisol (0,92 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió ácido sulfúrico (5 gotas) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 2 h, se añadió ácido sulfúrico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se añadió a bicarbonato sódico a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (0,50 g).

10 LC/MS [MH⁺] 225 coherente con la fórmula molecular C₁₀H₉³⁵ClN₂O₂

f) 4-Cloro-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo



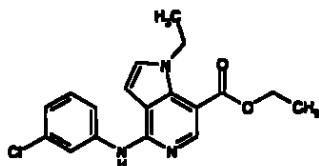
15 Se disolvió 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,10 g) en dimetilformamida (2 ml), se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) (0,027 g). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0°C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió yoduro de etilo (0,039 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,095 g).

20 LC/MS [MH⁺] 253 coherente con la fórmula molecular C₁₂H₁₃³⁵ClN₂O₂

25

g) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo

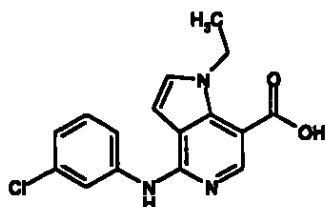
314



Una mezcla de 4-cloro-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,095 g), 3-cloroanilina (0,079 ml) y ácido metanosulfónico (0,049 ml) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se irradió con microondas a 180°C durante 30 minutos. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó, se basificó con una solución acuosa 2 M de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo (0,160 g).

LC/MS [MH⁺] 344 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈³⁵ClN₃O₂

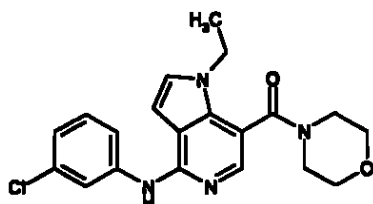
h) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



Una mezcla de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (0,160 g) e hidróxido sódico 2 M (0,5 ml) en metanol (1,5 ml) se irradió con microondas a 120°C durante 3 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se retiró, se acidificó a pH 1 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite blanco (0,020 g).

LC/MS [MH⁺] 316 coherente con la fórmula molecular C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂

i) *N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

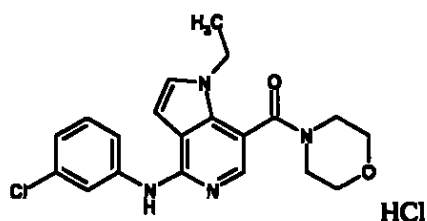


Una solución de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico

312
315

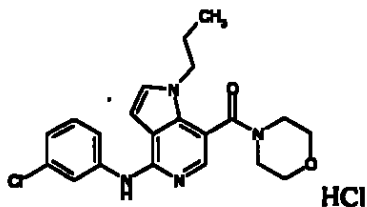
- (20 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (11 mg), morfolina (11 μ l) y N-etilmorfolina (32 μ l) en dimetilformamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (14 mg).
- LC/MS [MH^+] 385 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$

- 10 j) Hidrocloreuro de *N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

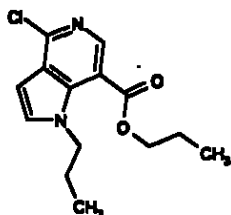


- Se disolvió *N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina (14 mg) en éter dietílico (2 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico para dar un precipitado blanco. El éter dietílico se retiró por decantación y el sólido se secó por evaporación para producir el compuesto del título en forma de un polvo blanco (9 mg).
- LC/MS [MH^+] 385 coherente con la fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$

- 20 Ejemplo 245: Hidrocloreuro de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

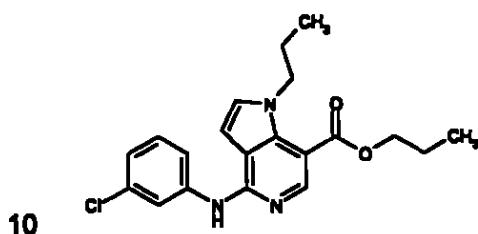


- (a) 4-Cloro-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo



Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244(f) usando 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (500 mg) y 1-yodopropano (0,48 ml). La purificación se realizó por cromatografía sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30%-
 5 70%/n-hexano para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (110 mg).
 LC/MS [MH⁺] 281 coherente con la fórmula molecular C₁₄H₁₇³⁵ClN₂O₂

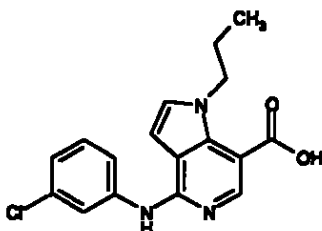
(b) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo



10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244 (g) usando 4-cloro-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo (110 mg) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (200 mg).
 LC/MS [MH⁺] 372 coherente con la fórmula molecular C₂₀H₂₂³⁵ClN₃O₂

15

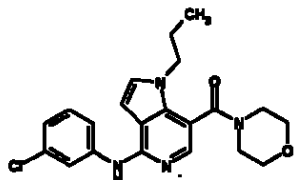
(c) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



20 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244(h) usando 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de propilo (200 mg). La purificación se realizó por MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (16 mg).
 LC/MS [MH⁺] 330 coherente con la fórmula molecular C₁₇H₁₆³⁵ClN₃O₂

317

(d) *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina

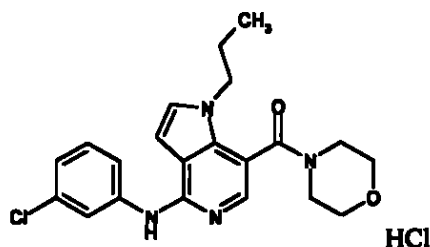


5 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244(i) usando ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (16 mg) y agitando durante un fin de semana en lugar de durante una noche, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (11 mg).

LC/MS [MH⁺] 399 coherente con la fórmula molecular C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂

10

(e) : Hidrocloruro de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina



15

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 244(j) usando *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-amina (11 mg) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (11 mg).

LC/MS 399 coherente con la fórmula molecular C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O₂

20

Las formulaciones para uso farmacéutico que incorporan compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas y con numerosos excipientes. A continuación se proporcionan ejemplos de tales formulaciones.

25 **Ejemplo 246: Formulación Inhalante**

328
318

Un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, (de 1 mg a 100 mg) se aerosoliza desde un inhalador de dosis medidas para suministrar la cantidad deseada de fármaco por uso.

5 Ejemplo 247: Formulación de Comprimidos

<u>Comprimidos/Ingredientes</u>		<u>Por Comprimido</u>
1,	Ingrediente activo (Compuesto de fórmula (I) o derivado farmacéuticamente aceptable)	40 mg
10 2,	Almidón de maíz	20 mg
3,	Ácido algínico	20 mg
4,	Alginato sódico	20 mg
5,	Estearato de Mg	1,3 mg

15 Procedimiento para la formulación de comprimidos:

Los ingredientes 1, 2, 3 y 4 se mezclan en un mezclador adecuado. A la mezcla se le añade suficiente agua por porciones mezclando cuidadosamente después de cada adición hasta que la masa tenga la consistencia adecuada para permitir su conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos pasándola a través de un granulador de oscilación usando un tamiz de malla nº 8 (2,38 mm). Los gránulos húmedos después se secan en una estufa a 140°F (60°C) hasta que están secos. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente nº 5 y los gránulos lubricados se comprimen en una prensa de comprimidos adecuada.

25 Ejemplo 248: Formulación Parenteral

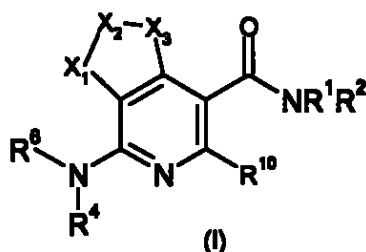
Una composición farmacéutica para administración parenteral se prepara disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de fórmula (I) en polietilenglicol con calentamiento. Esta solución después se diluye con agua para inyección Ph Eur. (hasta 100 ml). La solución después se vuelve estéril por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros y se cierra en recipientes estériles.

328
319

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



en donde:

- 10 X_1 es NR^{12} y X_2 y X_3 conjuntamente forman un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ o X_3 es NR^{12} y X_2 y X_1 conjuntamente forman un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$;

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con halo;

R^2 es hidrógeno o $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 o 1;

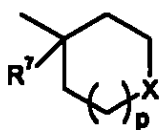
- 15 o R^1 y R^2 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un alquenilo C_{2-10} , un cicloalquenilo C_{3-8} , un alquinilo C_{2-10} , un cicloalquinilo C_{3-8} o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido,

- 20 o R^3 ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halo, $COCH_3$, y SO_2Me ;

R^5 es



- 25 en donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH_2 , O, S, o SO_2 ;

R^6 es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático sustituido;

37
320

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

R^7 es OH, alcoxi C_{1-6} , $NR^{1a}R^{1b}$, $NHCOR^8$, $NHSO_2R^9$ o $SOqR^9$;

R^{1a} es H o alquilo C_{1-6} ;

5 R^{1b} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) sustituido o sin sustituir o cloro;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

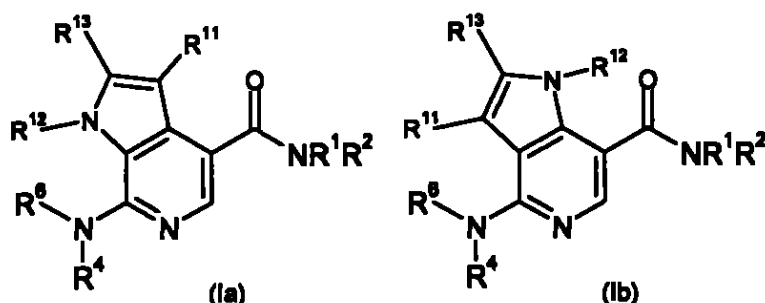
R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

q es 0, 1 ó 2;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto no es (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico o (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-c]piridina-4-carboxílico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (Ia) o (Ib):



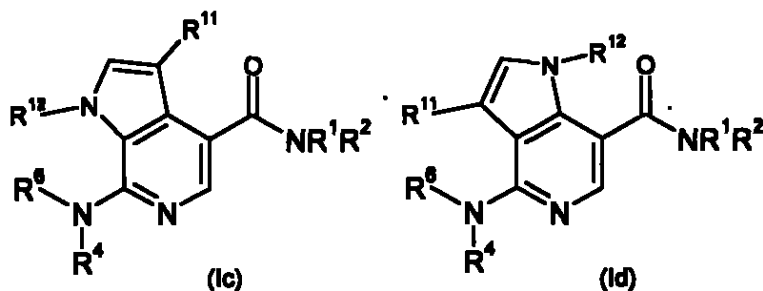
en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^{13} es hidrógeno.

348
321

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, sin sustituir o sustituido, o un grupo cicloalquilo C_{3-8} sin sustituir o sustituido.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es metilo o hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, donde R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidínilo, azapina, o tiomorfolinil-s,s-dióxido.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^6 es fenilo sustituido, ciclohexilo o tetrahidrofuranilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 8, donde R^{10} es hidrógeno.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^{11} es metilo o hidrógeno.
11. Un compuesto de fórmula (Ic) o (Id);



en donde:

R^1 se selecciona entre hidrógeno;

R^2 e $(CH_2)_m R^3$, en donde m es 0 ó 1;

329
322

o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolina-s,s-dióxido, azetidinilo o azapina, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido;

5 R³ se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo fenilo, pudiendo estar cada uno de ellos sin sustituir o sustituido;

R⁴ es hidrógeno o metilo

4 R⁶ es fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, tetrahidropirano, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido

10 R¹¹ es hidrógeno o metilo;

R¹² es hidrógeno o metilo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 21 y 24 a 245,

15

13. Un compuesto seleccionado entre

1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona;

1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona;

1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona;

20 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;

Hidrocioruro de (3-Bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-amina

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

1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-

25 amina;

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

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

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

1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-

30 amina;

N-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina o

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

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

328
303

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que además comprende un vehículo o diluyente farmacéutico del mismo.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 que comprende además un segundo agente terapéutico.
- 10 17. Un método para tratar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que padece una afección que está mediada por la actividad del receptor de cannabinoides 2, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o un derivado farmacéuticamente
- 15 aceptable del mismo.
18. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde la afección que está mediada por la actividad del receptor de cannabinoides 2 es un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.
- 20 19. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña.

32
324**Resumen**

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SCB/PB60889	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 6 below.	
International application No. PCT/EP2005/006182	International filing date (day/month/year) 07/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/06/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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 6 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ 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 II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box 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.

OK L.J. 6/12/05

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.

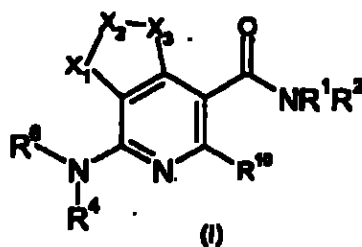
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/006182

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to novel pyrrolopyridine derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use in the treatment of diseases, particularly pain, which diseases are caused directly or indirectly by an increase or decrease in activity of the cannabinoid receptor.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/006182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/435 A61P29/00 A61P19/02
//(C07D471/04,221:00,209:00)

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)

IPC 7 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, WPI Data, CHEM ABS 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	EP 0 576 357 A (ELF SANOFI; SANOFI) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application page 19, line 59 - page 20, line 7; claim 1	1-19
A	US 5 112 820 A (WARD ET AL) 12 May 1992 (1992-05-12) cited in the application claim 1	1-19
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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

18 August 2005

Date of mailing of the international search report

07/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006182

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARTH F: "Cannabinoid receptor agonists and antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 301-313, XP002150850 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-19
A	GOYA P ET AL: "RECENT ADVANCES IN CANNABINOID RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 10, 2000, pages 1529-1538, XP001036546 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-19
A	PALMER S L ET AL: "Review: Cannabinergic ligands" CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, LIMERICK, IR, vol. 121, 2002, pages 3-19, XP002977255 ISSN: 0009-3084 the whole document	1-19
A	PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, XP009024282 ISSN: 0967-8298 the whole document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/006182

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006182

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0576357	A	29-12-1993	FR 2692575 A1	24-12-1993
			AT 149489 T	15-03-1997
			AU 4143893 A	06-01-1994
			BR 1100409 A3	13-10-1999
			BR 9302435 A	11-01-1994
			CA 2098944 A1	24-12-1993
			CZ 9301172 A3	16-03-1994
			DE 69308395 D1	10-04-1997
			DK 576357 T3	15-09-1997
			EP 0576357 A1	29-12-1993
			ES 2101258 T3	01-07-1997
			FI 932891 A	24-12-1993
			GR 3023535 T3	29-08-1997
			HU 222577 B1	28-08-2003
			HU 64526 A2	28-01-1994
			IL 106099 A	15-07-1998
			JP 3238801 B2	17-12-2001
			JP 6073014 A	15-03-1994
			MX 9303664 A1	31-01-1994
			NO 932296 A	27-12-1993
			NZ 247961 A	28-08-1995
			RU 2119917 C1	10-10-1998
			SK 65493 A3	02-02-1994
			TW 494096 B	11-07-2002
			US 5624941 A	29-04-1997
			ZA 9304511 A	22-02-1994
US 5112820	A	12-05-1992	NONE	

288
330

PATENT COOPERATION TREATY

328
331

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/006182

International filing date (day/month/year)
07.06.2005

Priority date (day/month/year)
06.06.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D471/04, A61K31/435, A61P29/00, A61P19/02

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 23399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23399 - 4465

Authorized Officer

Bakboord, J

Telephone No. +49 89 23399-2168



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/006182

329
332

Box No. / Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/006182

380
333

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 17-19

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-19 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- the written form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
- the computer readable form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/006182

332
334

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

238
335

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

Claims 17-19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The term 'pharmaceutically acceptable derivative' in claims 1, 11, 13, 14, 17 contains so many options and possible variations that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Art 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the whole of the claims impossible. Consequently the search has been carried out for those parts of the application only which do appear to be clear and concise namely the compounds of formula I.

V Reasoned statement with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to pyrrolopyridine derivatives and their use in the treatment of diseases caused by an increase or decrease of the activity of the cannabinoid receptor.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 576 357

D2: US-A-5 112 820

D3: BARTH F: "Cannabinoid receptor agonists and antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 301-313, XP002150850 ISSN: 1354-3776

D4: GOYA P ET AL: "RECENT ADVANCES IN CANNABINOID RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 10, 2000, pages 1529-1538, XP001036546 ISSN: 1354-3776

D5: PALMER S L ET AL: "Review: Cannabinergic ligands" CHEMISTRY AND

PHYSICS OF LIPIDS, LIMERICK, IR, vol. 121, 2002, pages 3-19,
XP002977255 ISSN: 0009-3084

D6: PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and
neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and
development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS,
CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571,
XP009024282 ISSN: 0967-8298

V.3 Novelty

Document D1 discloses 1,5-diphenyl-pyrazole as immunomodulators or psychotropic agents.

Document D2 discloses dlhydroxypyrrolo-[1,2,3-d,e]-1,4-benzoxazine derivatives for the treatment of glaucoma.

Documents D3-D6 all disclose different kinds of cannabinoid receptor ligands. None of them disclose compounds with a pyrrolopyridine core.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-13 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claims 14-16 describe a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and are novel by consequence.

Claims 17-19 describe a method of treatment comprising administering a compound of formula I and are novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1-D5 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved cannabinoid receptor 2 modulators. The applicant shows on page 25 lines 10-18 that certain compounds of the present invention have EC₅₀ values of <3000nM and an efficacy value of >50% at the cloned human cannabinoid CB2 receptor and at the same time EC₅₀ values >1.000nM and an efficacy of <30% at the cloned human cannabinoid CB1 receptor.

3809
337

As the compounds have not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT).

V.5 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 17-19 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

338

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-121648-00000-0000
Reg: 2006-12-01 15:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
TRA. 11 PATENTE Y II
EVE: 370 FASE NACIONAL I
ACT 411 PRESENTACION Folios: 334

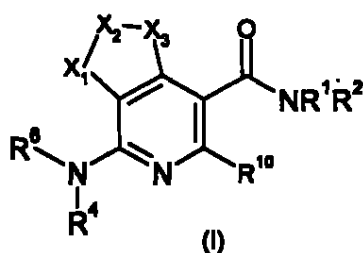
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>GLAXO GROUP LIMITED</u> Dirección: <u>Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>BRITANICA</u> Lugar de Constitución: <u>INGLATERRA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Btá</u> TP <u>135.799</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER LISTA ADJUNTA</u> Dirección: <u>VER LISTA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER LISTA ADJUNTA</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/006182</u> Fecha <u>Junio 7, 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/121140</u> Fecha <u>Diciembre 22, 2005</u> Título (54) <u>DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA</u>			
6			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/04, A61K 31/435, A61P 29/00, 19/02, C07D 471/04, 221/00, 209/00.</u>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐			
(33) País de Origen		(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB		Junio 9, 2004	0412908.6
GB		Noviembre 11, 2004	0424950.4
9 Comprobante de pago No. <u>06-91.057</u> Fecha <u>Noviembre 24, 2006</u>			

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



en donde:

- 10 X_1 es NR^{12} y X_2 y X_3 conjuntamente forman un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ o X_3 es NR^{12} y X_2 y X_1 conjuntamente forman un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$;

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con halo;

R^2 es hidrógeno o $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 o 1;

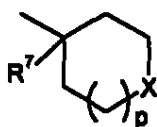
- 15 o R^1 y R^2 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un alqueno C_{2-10} , un cicloalqueno C_{3-8} , un alquino C_{2-10} , un cicloalquino C_{3-8} o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido,

- 20 o R^3 ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halo, $COCH_3$, y SO_2Me ;

R^5 es



- 25 en donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH_2 , O, S, o SO_2 ;

R^6 es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático sustituido;

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

R^7 es OH, alcoxi C_{1-6} , $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ o SO_2R^9 ;

R^{8a} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^{8b} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) sustituido o sin sustituir o cloro;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

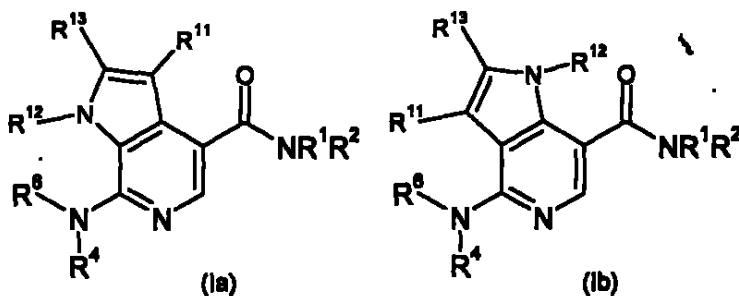
R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

q es 0, 1 ó 2;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto no es (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico o (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirolo[2,3-c]piridina-4-carboxílico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es de fórmula (Ia) o (Ib):



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^{13} es hidrógeno.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la Invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

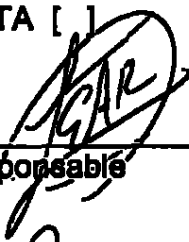
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Dic 01 de 2006

Carretera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

343

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

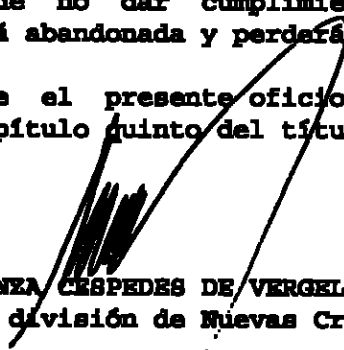
REFERENCIA	Radicación No.	6 121648
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006182
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1886

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENEA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 FEB. 2017
lerazo