



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 702**

51 Int. Cl.:

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04753127 .2**

96 Fecha de presentación : **20.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1636224**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54

Título: **Amidas de ácidos pirrolopiridina-2-carboxílicos inhibidores de la glucógeno-fosforilasa.**

30

Prioridad: **21.05.2003 US 472375 P**
08.03.2004 US 551256 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.12.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.12.2010

73

Titular/es: **Prosidion Ltd.**
Windrush Court Watlington Road
Oxford OX4 6LT, GB

72

Inventor/es: **Thomas, Gerard, Hugh;**
Krulle, Thomas, Martin;
Procter, Martin, James;
Schofield, Karen, Lesley;
Sambrook Smith, Colin, Peter;
Murray, Peter, John;
Rowley, Robert, John y
Bradley, Stuart, Edward

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 348 702 T3

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

**AMIDAS DE ÁCIDOS PIRROLOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICOS INHIBIDORES DE
LA GLUCOGENO-FOSFORILASA**

5

Descripción**Antecedentes de la invención**

La presente invención está dirigida a amidas de ácidos pirrolopiridina-2-carboxílicos. En particular, la presente invención está dirigida a amidas de ácidos pirrolopiridina-2-carboxílicos que son inhibidores de la glucogeno-fosforilasa.

La diabetes de tipo I dependiente de insulina y la diabetes Tipo II no dependiente de insulina continúan presentando dificultades de tratamiento aun cuando están disponibles regímenes clínicamente aceptados que incluyen dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos, e insulina. El tratamiento es dependiente del paciente - por consiguiente existe una necesidad continuada de nuevos agentes hipoglucémicos, particularmente aquéllos que puedan ser mejor tolerados con menos efectos adversos.

El hígado y ciertos otros órganos producen glucosa - aumentando con ello el nivel de azúcar en sangre - por descomposición del glucógeno o por síntesis de glucosa a partir de precursores de moléculas pequeñas. La descomposición es catalizada por la enzima glucogeno-fosforilasa. De acuerdo con ello, la inhibición de la glucogeno-fosforilasa ("GP") puede reducir el nivel elevado de azúcar en sangre en los pacientes diabéticos.

Análogamente, la hipertensión y sus patologías asociadas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, lipidemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia han sido asociadas a niveles elevados de insulina (hiperinsulinemia), que pueden conducir a niveles anormales de azúcar en sangre. Adicionalmente puede producirse como resultado isquemia de miocardio. Tales enfermedades pueden tratarse con agentes hipoglucémicos, con inclusión de compuestos que inhiben la glucogeno-fosforilasa. Los efectos cardioprotectores de los inhibidores de la glucogeno-fosforilasa, por ejemplo después de lesión de perfusión, han sido descritos también (véase, por ejemplo, Ross et al., *American Journal of Physiology. Health and Circulatory Physiology*, marzo de 2004, 286(3), H1177-84). De acuerdo con ello, está aceptado que los compuestos que inhiben la glucogeno-fosforilasa (véase, por ejemplo, la Patente U.S. No. 6.297.269) son útiles en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, arterioesclerosis e isquemia de miocardio. No obstante, sería deseable obtener otros nuevos compuestos que inhiban la glucogeno-fosforilasa.

R. Kurukulasuriya, J.T. Link, et al., *Current Medicinal Chem.*, 10:99-121(2003) describen "Prospects for Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production." R. Kuruku-

lasuriya, J.T. Link, et al., *Current Medicinal Chem.*, 10:123-153(2003) describen "Potential Drug Targets and Progress Towards Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production."

5 La Patente U.S. 6.297.269 y la Solicitud de Patente Europea No. EP 0832066 describen N-(indol-2-carbonil)amidas sustituidas y derivados como inhibidores de glucogeno-fosforilasa. Las Patentes U.S. Núms. 6.107.329 y 6.277.877 describen N-(indol-2-carbonil)glicinamidas sustituidas y derivados como inhibidores de la glucogeno-fosforilasa. La Patente U.S. No. 6.399.601 describe pirrolil-amidas bicíclicas como inhibidores de la glucogeno-fosforilasa. Las Solicitudes de Patente Europea Núms. EP 0978276 y EP
10 1136071 describen inhibidores de la glucogeno-fosforilasa humana y su utilización. La publicación de patente internacional No. WO 01/68055 describe inhibidores de la glucogeno-fosforilasa. La Patente U.S. No. 5.952-322 describe un método de reducir el deterioro del tejido isquémico no cardíaco utilizando niveles de la glucogeno-fosforilasa.

15 La Publicación de Patente Internacional No. WO 01/55146 describe arilamidinas. La Publicación de Patente Internacional No. WO 01/62775 describe péptidos antiarrítmicos. La Publicación de Patente Internacional No. WO 01/96346 describe compuestos tricíclicos. La Publicación de Patente Internacional No. WO 02/16314 describe compuestos poliamínicos sustituidos. La Publicación de Patente Internacional No. WO 02/20475 describe inhibidores de la actividad de serina-proteasas. La Publicación de Patente Internacional No. WO
20 02/40469 describe antagonistas de los receptores de bombesina. La Publicación de Patente Internacional No. WO 02/46159 describe derivados de guanidina y amidinas. La Publicación de Patente Internacional No. WO 00/69815 describe derivados de aminas cíclicas ureido-sustituidos.

25 La Publicación de Patente Internacional No. WO 00/43584 describe compuestos heterocíclicos aromáticos. Las publicaciones de Patente Internacional Núms. WO 02/26697 y WO 00/76970 describen derivados aromáticos. La Publicación de Patente Internacional No. WO 01/32622 describe indoles. La Solicitud de Patente Europea No. EP 1101759 describe compuestos de fenilazol. La Solicitud de Patente Europea No. EP 1179341 describe aminocompuestos cíclicos. La Patente U.S. No. 6.037.325 describe compuestos heterocíclicos sustituidos. La Patente U.S. No. 5.672.582 describe derivados de ciclohexilamina sustituidos en posición 4. La Solicitud de Patente Europea No. EP 1201239 describe antagonistas CCR3 de aminas cíclicas. La Publicación de Patente Internacional No. WO
30 98/25617 describe aril-piperazinas sustituidas. La Patente U.S. No. 5.756.810 describe la preparación de compuestos de 3-nitrobenzoato.

35 La Patente U.S. No. 5.710.153 describe compuestos de tetrazol. Las Patentes U.S. Núms. 6.174.887 y 6.420.561 describen compuestos amídicos. S.P. Hiremath *et al.*, *Acta Ciencia Indica*, XVIII: 397 (1992) describe la síntesis de actividades biológicas de indoliltio-

semicarbazidas y semicarbazidas. La Publicación de Patente Internacional No. WO 96/36595 describe fenilsulfonamidas disustituidas en 3,4. La Patente U.S. No. 5.618.825 describe bibliotecas combinatorias de sulfonamidas. La Solicitud de Patente Europea No. EP 0810221 describe derivados heterocíclicos oxigenados. La Solicitud de Patente Europea
 5 No. EP 0345990 describe compuestos polipeptídicos. La Solicitud de Patente Europea No. EP 0254545 describe compuestos diamínicos.

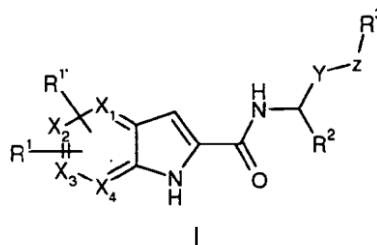
La Publicación de Patente Internacional No. WO 97/31016 describe inhibidores de procesos mediados por SH2. La Patente U.S. No. 6.034.067 describe inhibidores de serina-proteasas. La Publicación de Patente Internacional No. 97/17985 y la Patente U.S. No.
 10 6.107.309 describen compuestos hemorreguladores. La Patente U.S. No. 6.432.921 describe inhibidores de trombina. La Solicitud de Patente del Reino Unido No. GB 2292149 describe inhibidores peptídicos de la enzima convertidora de la pro-interleuquina-1 β . La Patente U.S. No. 5.891.241 describe antagonistas de los receptores de fibrinógeno.

La Publicación de Patente Internacional No. WO 01/02424 describe compuestos
 15 peptídicos de ácido borónico. Las Patentes U.S. Núms. 6.001.811, 5.869.455 y 5.618.792 describen peptoides de oxadiazol, tiadiazol y triazol. Las Patentes U.S. Núms. 5.885.967, 6.090.787 y 6.124.277 describen derivados de péptidos inhibidores de trombina. La Patente U.S. No. 6.455.529 describe antagonistas de los receptores de adhesión. La Patente U.S. No. 6.410.684 describe inhibidores de serina-proteasas.

La Publicación de Patente Internacional No. WO 01/94310 describe alcaloides bis-heterocíclicos. La Publicación de Patente U.S. No. 20030004162A1, la Solicitud de Patente Europea No. EP 0846464, y la Publicación Internacional No. WO 96/39384 describen inhibidores de la glucogeno-fosforilasa. La Publicación de Patente Internacional No. WO 97/28798 describe derivados de pirrolidina. La Patente U.S. No. 5.346.907 describe análogos
 25 gos de aminoácidos.

SUMARIO DE LA INVENCION

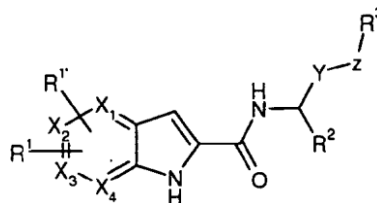
Los compuestos representados por la Fórmula (I):



30 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de la glucogeno-fosforilasa y son útiles en el tratamiento profiláctico o terapéutico de diabetes, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis o isquemia tisular, v.g. isquemia de miocardio, y como cardioprotectores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ tiene que ser N y los otros tienen que ser C;

R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, o etinilo;

R₂ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, COOR⁶, COR⁶, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo-, hidroxilC₁₋₄alquilo-, cicloalquilo, cicloalquilC₁₋₄alquilo-, arilo, arilC₁₋₄alquilo-, hetarilo, o hetarilC₁₋₄alquilo-, en donde cualquiera de los anillos arilo o hetarilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

Y es un enlace directo, C₁₋₂alquilo, o -CH(OH)-;

Z es CH₂, -C(O)-, -O-, >NH, >N(C₁₋₄alquilo), >N(C₃₋₆cicloalquilo), o está ausente;

15 pero cuando Y es -CH(OH)-, Z o R³ tienen que estar unidos a Y por un enlace carbono-carbono;

R³ es hidrógeno, -COOH, -COOC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo, arilC₁₋₄alquilo-, arilo, -C₁₋₄alquilarilo, hetarilo, -C₁₋₄alquilhetarilo, cicloalquilo, -C₁₋₄alquilcicloalquilo, heterociclilo o -C₁₋₄alquilheterociclilo, en donde cualquiera de los anillos está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, -NHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -C₁₋₄alquilNHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -NR⁷R⁸, -C₁₋₄alquilNR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄alcoxi-, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo-, -COOH, -COOC₁₋₄alquilo, -NHC(O)R⁹, -C₁₋₄alquilNHC(O)R⁹, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alquilC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, hidroxilo, hidroxilC₁₋₄alquilo-, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄alquilo), -SO₂NR¹¹R¹², heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, fenilC₁₋₂alcoxi, o fenilC₁₋₂alquilo, en donde fenilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterocíclico pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

30 o R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄alquiloR⁵);

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₃alquilo, -C₂₋₃alquil-NR⁷R⁸, -C₃₋₆cicloalquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxilC₁₋₄alquilo- sustituido además opcionalmente con hidroxilo, C₁₋₂alcoxiC₂₋₄alquilo-, o C₁₋₂alquil-S(O)_n-C₂₋₃alquilo-;

n es 0, 1 ó 2;

R⁵ es hidrógeno, hidroxioC₂₋₃alquilo-, C₁₋₂alcoxi, C₁₋₂alcoxiC₁₋₄alquilo-, o arilo, hetarilo, o heterociclilo;

en donde un anillo R⁵ heterociclilo nitrogenado está monosustituido opcionalmente en el nitrógeno del anillo con C₁₋₄alquilo, bencilo, benzoilo, C₁₋₄alquil-C(O)-, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, C₁₋₄alcoxycarbonilo, o aril(C₁₋₄alcoxi)carbonilo; y en donde los anillos R⁵ están monosustituidos opcionalmente en un carbono del anillo con halógeno, ciano, C₁₋₄alquil-C(O)-, C₁₋₄alquil-SO₂-, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxio-, -NR¹³R¹⁴, hidroxio-, hidroxioC₁₋₄alquilo-, carbamoilo, o C₁₋₄alquilcarbamoilo-, con la condición de que no se incluye ningún nitrógeno cuaternizado; o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterocíclico pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

R⁶ es C₁₋₄alquilo, arilo o hetarilo;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, o CO(C₁₋₄alquilo);

R⁹ es C₁₋₄alquilo, o C₃₋₆cicloalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, o C₃₋₆cicloalquilo;

R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo, o junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 6 miembros;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo; y

en donde no existe enlace alguno nitrógeno-oxígeno, nitrógeno-nitrógeno o nitrógeno-halógeno en el enlace de los tres componentes - Y-Z-R³ unos con otros;

con la condición de que el compuesto no es 2R,4S,5S-6-ciclohexil-5-(6'-azaindol-2'-ilcarbonilamino)-2-(2'-metilpropil)-gamma-hexanolactona.

El peso molecular de los compuestos de Fórmula (I) es preferiblemente menor que 800, más preferiblemente menor que 600.

En el primer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₁ es N, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

En una realización del primer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₁ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es -C(O)-, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

En otra realización del primer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₁ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es -O-, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

En otra realización adicional del primer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es >NH o >N(C₁₋₄alquilo), y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

5 En un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es N, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

10 En una realización del segundo aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es -C(O)-, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

15 En un tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde X₃ es N, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

20 En una realización del tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es -C(O)-, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

En otra realización del tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N, Y es -CH(OH)-, y Z es C(O)-, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

25 En otra realización adicional del tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es -O-, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

30 En otra realización del tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z está ausente, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

35 En otra realización adicional del tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N, Y es un enlace directo o C₁₋₂alquilo, y Z es >NH o >N(C₁₋₄alquilo), y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

En un cuarto aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_4 es N, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

5 En una realización del cuarto aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_4 es N, Y es $-\text{CH}(\text{OH})-$, y Z es $-\text{C}(\text{O})-$, y las otras variables son como se define arriba para la Fórmula (I).

Cuando Y es un enlace directo, entonces Z es preferiblemente distinto de $-\text{O}-$, $>\text{NH}$, $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$ o $>\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{cicloalquilo})$.

10 Preferiblemente, X_3 es N.

Preferiblemente, R^1 y $\text{R}^{1'}$ son cada uno independientemente halógeno, ciano, hidrógeno, metilo, metoxi, o etinilo. Más preferiblemente R^1 y $\text{R}^{1'}$ son cada uno independientemente halógeno, ciano, o hidrógeno.

15 Preferiblemente al menos uno de R^1 y $\text{R}^{1'}$ es hidrógeno. Más preferiblemente uno de R^1 y $\text{R}^{1'}$ es hidrógeno.

Un grupo preferido de compuestos son aquéllos en los cuales X_3 es N, uno de R^1 y $\text{R}^{1'}$ es hidrógeno y el otro es un grupo 5-halo o 5-ciano.

Preferiblemente, Y es un enlace directo o $\text{C}_{1-2}\text{alquilo}$, más preferiblemente Y es un enlace directo.

20 Preferiblemente Z es $-\text{C}(\text{O})-$.

Un grupo preferido de compuestos son aquéllos en los cuales

X_3 es N;

Y es un enlace directo o $\text{C}_{1-2}\text{alquilo}$; y

Z es $-\text{C}(\text{O})-$.

25 Preferiblemente R^2 es hidrógeno, $\text{C}_{1-4}\text{-alquilo}$, arilo o $\text{arilC}_{1-4}\text{alquilo-}$, en donde el anillo arilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxi}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, hidroxil, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo. Más preferiblemente, R^2 es bencilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes halógenos. Un sustituyente R^2 particular que puede mencionarse es $-\text{(S)-(4-fluorobencilo)}$.

30 Preferiblemente R^3 es heterociclilo o $\text{-C}_{1-4}\text{alquilheterociclilo}$ sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes halógeno, ciano, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $-\text{C}_{1-4}\text{alquilNHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-4}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxiC}_{1-4}\text{alquilo-}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOC}_{1-4}\text{alquilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}_{1-4}\text{alquilNHC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{alquilC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{alcoxiC}_{1-4}\text{alcoxi}$, hidroxil, hidroxil $\text{C}_{1-4}\text{alquilo-}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, $\text{fenilC}_{1-2}\text{alcoxi}$, o $\text{fenilC}_{1-2}\text{alquilo inde-}$

pendientes, en donde fenilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterociclilo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O); o R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄alquilo R⁵).

Más preferiblemente R³ es un grupo heterociclilo nitrogenado, especialmente un grupo heterociclilo nitrogenado de 4-8 miembros, unido a Z por un átomo de nitrógeno en el anillo, sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, -NHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -C₁₋₄alquilNHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, -COOH, -COOC₁₋₄alquilo, -NHC(O)R⁹, -C₁₋₄alquilNHC(O)R⁹, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alquilC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, hidroxilo, hidroxiloC₁₋₄alquilo-, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄alquilo), -SO₂NR¹¹R¹², heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, fenilC₁₋₂alcoxi, o fenilC₁₋₂alquilo, en donde fenilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterociclilo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O); o R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄alquiloR⁵).

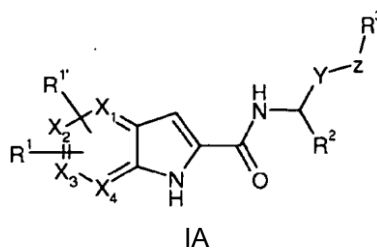
Ejemplos de grupos heterociclilo nitrogenados que puede representar R³ incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, 1,4-diazepán-1-ilo, piperazín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo, o tiazolidín-3-ilo; grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha descrito arriba.

Grupos sustituyentes preferidos para R³ incluyen -C₁₋₄alcoxi, hidroxilo y oxo.

Aún más preferiblemente, R³ es pirrolidín-1-ilo o piperidín-1-ilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, v.g. 4-hidroxipiperidín-1-ilo y 3-(S)-hidroxipirrolidín-1-ilo.

Compuestos específicos de la invención que pueden mencionarse son los incluidos en los ejemplos, en particular ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)-2-oxoetil]amida y ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-4-fluorobencil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil]amida].

Un grupo particular de compuestos que pueden mencionarse son los representados por la Fórmula (IA):



o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde: uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ tiene que ser N y los otros tienen que ser C;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo o etinilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, arilo, aril C_{1-4} alquilo-, hetarilo, hetaril C_{1-4} alquilo-, en donde cualquiera de los anillos arilo o hetarilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, $-NR^{13}R^{14}$, $-SO_2C_{1-4}$ alquilo, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

Y es un enlace directo, C_{1-2} alquilo o $-CH(OH)-$;

Z es CH_2 , $-C(O)-$, $-O-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}alquilo)$, $>N(C_{3-6}cicloalquilo)$, o está ausente; pero cuando Y es $-C(OH)-$, Z o R^3 tienen que estar unidos a Y a través de un enlace carbono-carbono;

R^3 es hidrógeno, $-COOH$, $-COOC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, aril $C_{1-4}alquilo-$, arilo, $-C_{1-4}alquilarilo$, hetarilo, $-C_{1-4}alquiletarilo$, heterociclilo, o $-C_{1-4}alquilheterociclilo$, en donde cualquiera de los anillos está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes independientes halógeno, ciano, $C_{1-4}alquilo$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, $-NR^{13}R^{14}$, $-C_{1-4}alquilNR^{13}R^{14}$, $-C(O)H$, $-C(O)(C_{1-4}alquilo)$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo-$, $-COOH$, $-COOC_{1-4}alquilo$, carbamoilo, $C_{1-4}alquilcarbamoilo-$, $-C_{1-4}alcoximetoxi$, hidroxilo, hidroxil $C_{1-4}alquilo-$, $-SO_2(C_{1-4}alquilo)$, fenilo o fenil $C_{1-4}alquilo$, o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterociclilo puede formar opcionalmente un sustituyente oxo ($=O$);

o R^3 es $-NR^4R^5$ o $-NR^4(-C_{1-4}alquiloR^5)$;

R^4 es hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$, $-C_{2-3}alquil-N(C_{1-3}alquil)(C_{1-3}alquilo)$, $C_{3-6}cicloalquilo$, hidroxil $C_{2-3}alquilo-$, $C_{1-2}alcoxiC_{2-4}alquilo-$, o $C_{1-2}alquil-S(O)_n-C_{2-3}alquilo-$;

n es 0, 1 ó 2;

R^5 es hidrógeno, hidroxil $C_{2-3}alquilo-$, $C_{1-2}alcoxiC_{2-4}alquilo$, o un arilo, hetarilo, o heterociclilo;

en donde un anillo R^5 heterociclilo nitrogenado está opcionalmente mono-sustituido en el nitrógeno del anillo con $C_{1-4}alquilo$, bencilo, benzoilo, $C_{1-4}alquil-C(O)-$, $-SO_2C_{1-4}alquilo$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, o $C_{1-4}alcoxycarbonil-aril(C_{1-4}alcoxi)carbonilo$; y en donde los anillos R^5 están monosustituidos opcionalmente en un carbono del anillo con halógeno, ciano, $C_{1-4}alquil(CO)-$, $C_{1-4}alquil-SO_2-$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $-NR^{13}R^{14}$, hidroxilo, hidroxil $C_{1-4}alquilo-$, carbamoilo o $C_{1-4}alquilcarbamoilo-$, con la condición de que no está incluido ningún nitrógeno cuaternizado; y

en donde no existe enlace alguno nitrógeno-oxígeno, nitrógeno-nitrógeno o nitrógeno-halógeno en la unión de los tres componentes $-Y-Z-R^3$ unos con otros.

Si bien los grupos preferidos para cada variable han sido enumerados generalmente arriba por separado para cada variable, compuestos preferidos de esta invención incluyen aquéllos en los cuales varias o cada una de las variables en la Fórmula (I) se seleccionan de los grupos preferidos, más preferidos, muy preferidos, especial o particularmente enume-

rados para cada variable. Por consiguiente, debe considerarse que esta invención incluye todas las combinaciones de grupos preferidos, más preferidos, muy preferidos, especial y particularmente enumerados.

5 Como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, "alquilo" así como otros grupos que tienen el prefijo "alc" o "alq" tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanilo, alqueno, alquino, y análogos, designa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y análogos. "Alqueno", "alquino" y otros términos análogos incluyen cadenas de carbonos que tienen al menos
10 un enlace carbono-carbono insaturado.

Como se utiliza en esta memoria, por ejemplo, "C₁₋₄alquilo" se utiliza para designar un alquilo que tiene 1-4 carbonos - es decir, 1, 2, 3, ó 4 carbonos en una configuración lineal o ramificada.

15 Los términos "cicloalquilo" y "anillo carbocíclico" designan carbociclos que no contienen ningún heteroátomo, e incluyen carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, así como sistemas de anillos condensados y puenteados. Tales sistemas de anillos condensados pueden incluir un anillo que es parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar sistemas de anillos condensados, tales como carbociclos benzocondensados. Cicloalquilo incluye sistemas de anillos condensados tales como sistemas de
20 anillos espirocondensados. Ejemplos de anillos cicloalquílicos y carbocíclicos incluyen grupos C₃₋₁₀cicloalquilo, particularmente grupos C₃₋₈cicloalquilo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y análogos.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo.

25 El término "carbamoilo", a no ser que se describa específicamente otra cosa, designa -C(O)-NH- o -NH-C(O)-.

El término "arilo" es bien conocido por los químicos. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, más preferiblemente fenilo.

30 El término "hetarilo" es bien conocido por los químicos. El término incluye anillos heteroarilo de 5- o 6- miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno en los cuales oxígeno y azufre no están próximos uno a otro. Ejemplos de tales anillos heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo. El término "hetarilo" incluye anillos hetarilo con sistemas
35 de anillos carbocíclicos condensados que son parcial o totalmente insaturados, tales como un anillo de benceno, para formar un hetarilo benzocondensado. Por ejemplo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina y análogos.

A no ser que se indique otra cosa, los términos "anillo heterocíclico", "heterociclilo" y "heterociclo" son equivalentes, e incluyen anillos saturados o parcialmente saturados de 4-10 miembros, v.g. 4-8 miembros, que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los heteroátomos azufre y oxígeno no están directamente
5 unidos uno a otro. Cualesquiera heteroátomos de nitrógeno en el anillo pueden estar sustituidos opcionalmente con C₁₋₄alquilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen acetidina, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxacetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, trietano, tiocano, acetidina, pirrolidina, piperidina, *N*-metilpiperidina, azepano, 1,4-
10 diazepano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y análogos. Otros ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. Así, tetrahidrotiofeno-1-óxido, tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetrahidropiran-1-óxido, tetrahidrotiopiran-1-dióxido, tiazolidina-1-óxido y tiazolidina-1,1-dióxido se
15 consideran también anillos heterocíclicos. El término "heterocíclico" incluye también sistemas de anillos condensados y puede incluir un anillo carbocíclico que está parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar heterociclos benzocondensados. Por ejemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahidroquinolina, tetrahidroisquinolina y análogos.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar así a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos los posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La Fórmula (I) anterior se representa sin una
25 estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Adicionalmente, se incluyen también mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis utilizados para preparar tales compuestos, o en la utilización de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Cuando existe un tautómero del compuesto de Fórmula (I), la presente invención incluye todos los tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables posibles de los mismos, y mezclas de los mismos, excepto donde se seleccione o se indique específicamente otra
35 cosa.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo existen en la forma de solvatos o formas polimórficas, la presente invención incluye

todos los solvatos y formas polimórficas posibles. El tipo de un disolvente que forma el solvato no está limitado particularmente, con tal que el disolvente sea farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, pueden utilizarse agua, etanol, propanol, acetona o análogos.

La invención abarca también una composición farmacéutica que está constituida por un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición está constituida por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, dentro de esta realización preferida, la invención abarca una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad por inhibición de la glucogeno-fosforilasa, dando como resultado el tratamiento profiláctico de diabetes, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis, o isquemia tisular, v.g. isquemia de miocardio que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, con inclusión de bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de potasio, de sodio, de cinc y análogas. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas existentes naturalmente y sintéticas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletildenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trome-tamina y análogas.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, con inclusión de ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico,

glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y análogos. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

5 Dado que los compuestos de Fórmula (I) tienen por objeto uso farmacéutico, los mismos se proporcionan preferiblemente de forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% puros, más convenientemente al menos 75% puros y especialmente al menos 98% puros (los % se expresan en peso referido a peso).

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (que incluye administración subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las
15 cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones son preferiblemente adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

20 En la práctica, los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de preparación de composiciones farmacéuticas. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, v.g. oral o parenteral (con inclusión de
25 la intravenosa).

Así pues, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, papelillos o tabletas cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Adicionalmente, las composiciones se pueden presentar como un polvo,
30 como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua, o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas comunes de dosificación indicadas anteriormente, los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse también por medios y/o dispositivos de suministro de liberación controlada. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de la farmacia. En general, tales
35 métodos incluyen un paso de puesta en asociación del ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se prepa-

ran por mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos. El producto puede conformarse convenientemente luego en la presentación deseada.

5 Así pues, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden incluirse también en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.

10 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, sólido, líquido o gaseoso. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

15 En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden utilizarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y análogos para formar preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, mientras que se pueden utilizar vehículos tales como almidones, azúcares celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores, y análogos para formar preparaciones orales sólidas tales como polvos, 20 cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas son las unidades preferidas de dosificación oral, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, las tabletas pueden recubrirse por técnicas estándar acuosas o no acuosas.

25 Una tableta que contenga la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Se pueden preparar tabletas comprimidas por compresión del ingrediente activo en una máquina adecuada en una forma que fluya libremente tal como polvo o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglomerante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Pueden fabricarse tabletas moldeadas moldeando en una máquina adecuada una 30 mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada tableta contiene con preferencia desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo, y cada papelillo o cápsula contiene con preferencia desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

35 Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a humanos puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, en forma de composición con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo, que

puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán por regla general desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un agente tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Pueden prepararse también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Adicionalmente, puede incluirse un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Adicionalmente, las composiciones pueden encontrarse en la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final tiene que ser estéril y tiene que ser realmente fluida para administración fácil por medio de una jeringuilla. Las composiciones farmacéuticas tienen que ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; así, preferiblemente, las mismas deben estar protegidas contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (v.g. glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden encontrarse en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo de espolvoreo o análogo. Adicionalmente, las composiciones pueden encontrarse en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse utilizando un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o ungüento se prepara por mezcla de material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden encontrarse en una forma adecuada para administración rectal en donde el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales utilizados comúnmente en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el o los vehículos reblandecidos o fundidos, seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes vehículo arriba mencionados, las formulaciones farmacéuticas arriba descritas puede incluir, en caso apropiado, uno o más ingredientes vehículo adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saborizantes, aglomerantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (con inclusión de antioxidantes) y análogos. Adicionalmente, pueden incluirse otros adyuvantes a fin de hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor propuesto. Pueden prepararse también composiciones que contienen un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de polvo o concentrado líquido.

Generalmente, niveles de dosificación del orden de 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones arriba indicadas, o como alternativa aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día. Por ejemplo, la diabetes y la hiperglucemia pueden tratarse eficazmente por la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o de modo alternativo aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente al día. Análogamente, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis o isquemia tisular, v.g. isquemia miocárdica, pueden tratarse eficazmente por la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o como alternativa aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente al día.

Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, la hora de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la concentración de fármaco y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales la glucogeno-fosforilasa juega un papel.

Así pues, la invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la cual la glucogeno-fosforilasa juega un papel.

Enfermedades o afecciones en las cuales la glucogeno-fosforilasa juega un papel incluyen diabetes (con inclusión del Tipo I y Tipo II, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía y cataratas), hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis, isquemia tisular, v.g. isquemia de miocardio.

La invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de hiperglucemia o diabetes.

La invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de la diabetes en un humano que presenta hiperglucemia pre-diabética o tolerancia deteriorada a la glucosa.

5 La invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis o isquemia tisular. La invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en cardioprotección, v.g. después de lesión de reperfusión.

10 La invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección como se ha definido arriba.

En los usos de los compuestos de la invención, el término "tratamiento" incluye tratamiento tanto terapéutico como profiláctico.

15 Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden estar destinados al tratamiento de la misma enfermedad o afección que los compuestos de Fórmula (I) o una enfermedad o afección diferente. Los compuestos terapéuticamente activos pueden administrarse de forma simultánea o secuencial, o por separado.

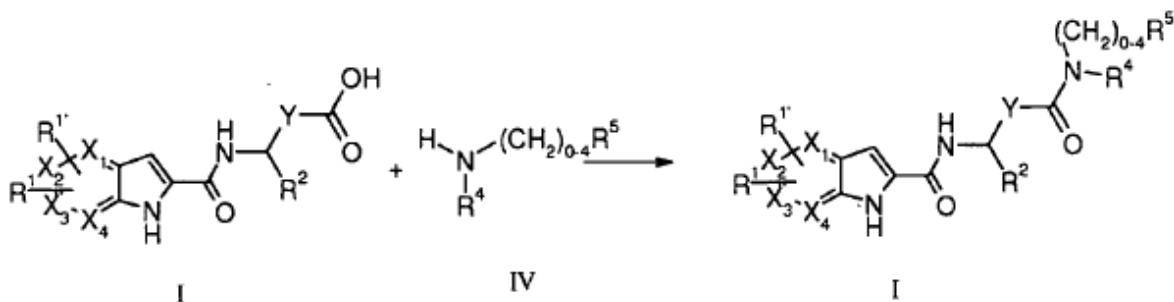
20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse con otros compuestos activos para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo insulina y análogos de insulina, sulfonil-ureas y análogos, biguanidas, agonistas α_2 , inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos, inhibidores de α -glucosidasa, β -agonistas, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes de reducción de los lípidos, agentes antiobesidad, antagonistas de amilina, inhibidores de lipoxigenasas, análogos de somostatina, activadores de glucoquinasa, antagonistas de glucagón, agonistas de señalización de insulina, inhibidores PTP1B, inhibidores de la gluconeogénesis, agentes antilipolíticos, inhibidores de GSK, agonistas de los receptores de galanina, agentes anoréxicos, agonistas de los receptores CCK, lectinas, antagonistas de CRF o proteínas de fijación a CRF.

30 Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también en combinación con compuestos tiromiméticos, inhibidores de la aldosa-reductasa, antagonistas de los receptores de glucocorticoides, inhibidores de NHE-1 o inhibidores de sorbitol-deshidrogenasa.

35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden exhibir propiedades ventajosas comparados con inhibidores conocidos de la glucogeno-fosforilasa, por ejemplo, los compuestos pueden exhibir solubilidad mejorada, aumentando así las propiedades de absorción y biodisponibilidad. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula (I) pueden exhibir otras propiedades ventajosas tales como inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, lo que designa

ciples of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1984 y The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (Ed., E. Gross y J. Meienhofer), Vols. 1-5, Academic Press NY 1979-1983.

Esquema 2



5

En un segundo proceso, los compuestos de Fórmula (I) (en donde Z es C=O y R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄alquiloR₅)) se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 2** por acoplamiento del ácido carboxílico de Fórmula (I) apropiado, o un derivado protegido o activado del mismo (en donde Z está ausente y R³ es -CO₂H) con la amina apropiada de Fórmula (IV). Ejemplos de agentes y condiciones de acoplamiento adecuados con como se ha descrito arriba. Los compuestos de Fórmula (IV) están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por técnicas conocidas.

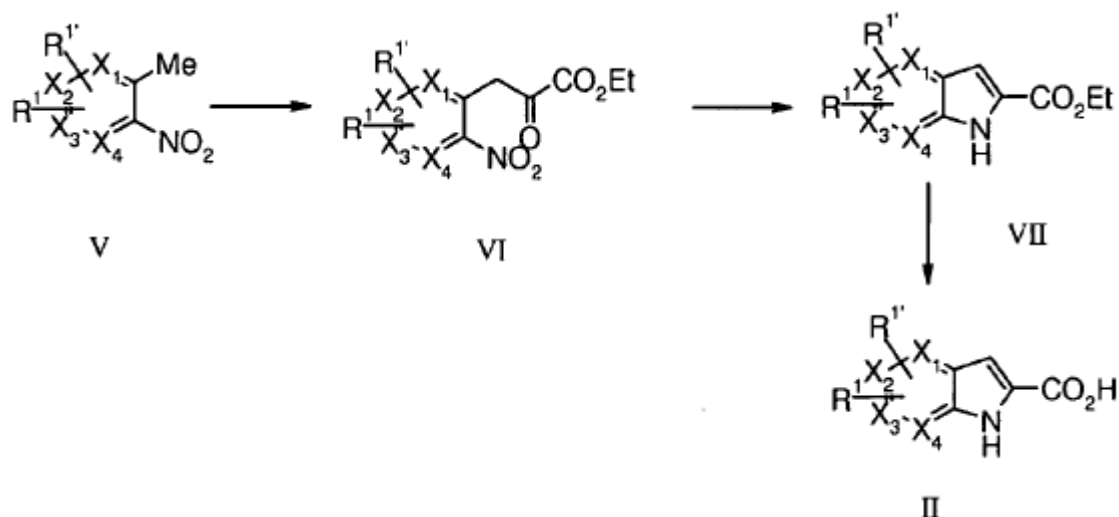
10

Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar como se ilustra en el **Esquema**

3.

15

Esquema 3



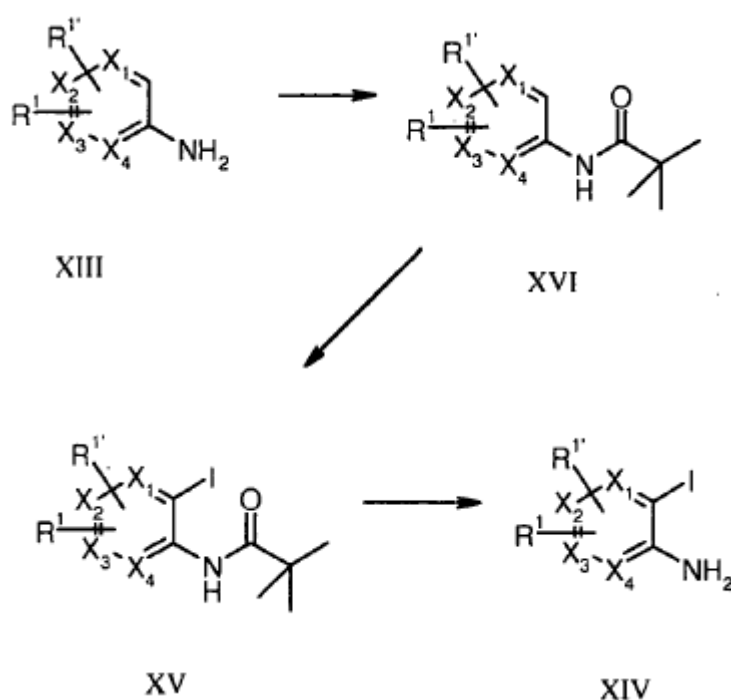
20

25

Los compuestos de Fórmula (VI) se pueden preparar por condensación de nitrocompuestos metilados en *orto* de Fórmula (V) con un éster oxalato en un disolvente tal como dietil-éter en presencia de una base tal como etóxido de potasio o DBU. Los compuestos de Fórmula (VII) se preparan a partir de compuestos de Fórmula (VI) en condiciones reduc-

30

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (XIV) se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 6** por desprotección de los compuestos de N-pivaloilo (XV) por calentamiento a reflujo utilizando ácido clorhídrico. Los compuestos de N-pivaloilo (XV) se preparan a su vez por desprotonación de compuestos de Fórmula (XVI) con un organolitio tal como *tert*-butil-litio en un disolvente adecuado tal como THF, seguida por extinción con yodo a baja temperatura. Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden preparar por protección de aminopiridinas disponibles comercialmente (XIII) con cloruro de trimetilacetilo y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema 6

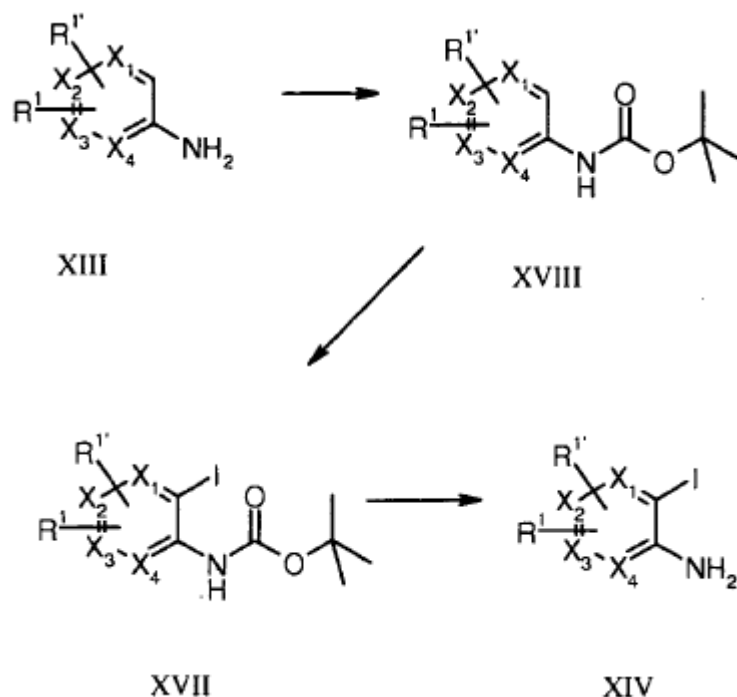
10

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (XIV) se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 7** por desprotección de compuestos (XVII) protegidos con N-BOC utilizando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a la temperatura ambiente. Los compuestos de N-BOC (XVII) se preparan a su vez por desprotonación de compuestos de Fórmula (XVIII) con un organolitio tal como *n*-butil-litio en presencia de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) en un disolvente adecuado tal como éter a temperaturas de alrededor de -70°C seguido por la adición de yodo a temperaturas de aproximadamente -10°C. Las N-BOC-aminopiridinas (XVIII) se preparan rutinariamente a partir de las aminopiridinas (XIII) disponibles comercialmente utilizando dicarbonato de *tert*-butilo por calentamiento en un disolvente tal como 1,4-dioxano.

15

20

Esquema 7



Derivados protegidos o activados de los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

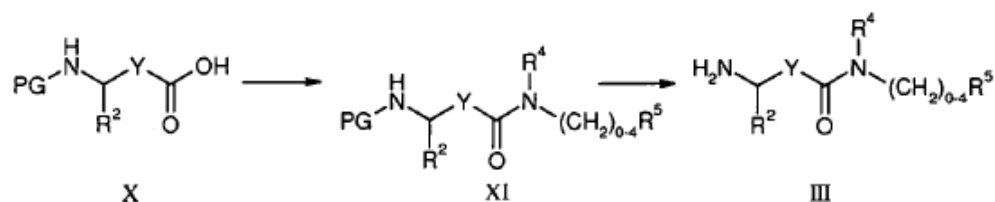
5 Los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar como se ilustra en el **Esquema 8**.

Los compuestos de Fórmula (X) están por regla general disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por técnicas conocidas. PG representa un grupo protector tal como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). Los compuestos de Fórmula (XI) se preparan a partir de ácidos carboxílicos de Fórmula (X) utilizando condiciones estándar de acoplamiento como se han descrito arriba para el **Esquema 1**.

10 Los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar como se ilustra en el **Esquema 8**.

Esquema 8

15

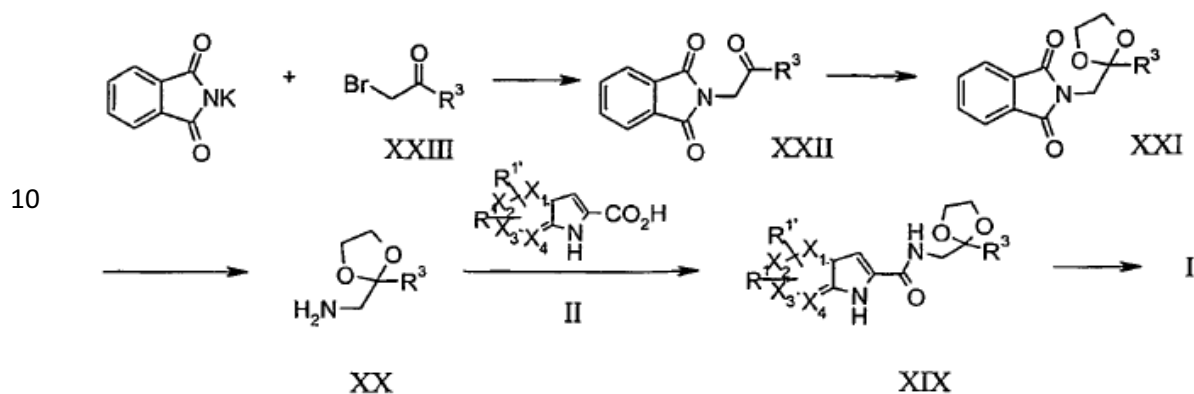


Los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (XI) por eliminación del grupo protector, donde PG = Boc, en condiciones ácidas

utilizando por ejemplo ácido trifluoroacético en diclorometano a temperaturas de alrededor de 25°C.

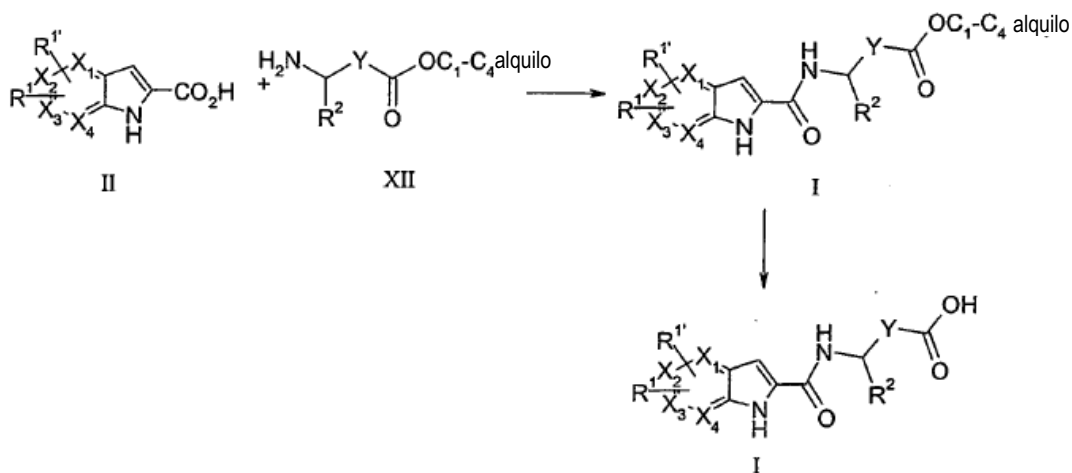
Los compuestos de Fórmula (III) en donde R² es H, Y es un enlace directo, Z es -C(O)- y R³ es arilo o -heterilo se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 9**.

5 **Esquema 9**



un disolvente tal como DMF para dar compuestos de Fórmula (XXII) que pueden hacerse reaccionar luego con etilenglicol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido *p*-tolueno-sulfónico en un disolvente tal como tolueno al tiempo que se elimina agua para dar compuestos de Fórmula (XXI). El grupo protector ftalimida se puede eliminar luego utilizando hidrato de hidrazina por calentamiento como una solución pura o por calentamiento en un disolvente tal como etanol para dar compuestos de Fórmula (XX). Estas aminas se acoplan luego con compuestos de Fórmula (II) en condiciones estándar de acoplamiento como se describen en el **Esquema 1**, después de lo cual se elimina el grupo cetal en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente tal como acetona a temperatura de reflujo para dar los compuestos de Fórmula (I).

25 **Esquema 10**



Los compuestos de Fórmula (I) (en donde Z es C=O y R³ es C₁₋₄alcoxi) se pueden preparar como se ilustra en el **Esquema 10** por combinación de compuestos de Fórmula (II) y compuestos de Fórmula (XII) en condiciones estándar de acoplamiento como se describen para el **Esquema 1**. Los compuestos de Fórmula (XII) están disponibles por regla general comercialmente o se preparan fácilmente por técnicas conocidas.

Los compuestos de Fórmula (I) (en donde Z está ausente y R³ es -CO₂H) se pueden preparar por hidrólisis del grupo éster de compuestos de Fórmula (I) (en donde Z es C=O y R³ es un grupo C₁₋₄alcoxi) utilizando álcali acuoso, típicamente a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 min a 20 h.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar aisladamente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1000 compuestos y más preferiblemente 10 a 100 compuestos de Fórmula (I). Las bibliotecas de compuestos se pueden preparar por un método combinatorio de "división y mezcla" o por síntesis múltiple paralela utilizando química en fase de solución o fase sólida, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Durante la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), los grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, v.g. hidroxilo, carboxilo y amino, pueden estar protegidos. Los compuestos de Fórmula (II) se pueden proteger en la posición 1, v.g. con un grupo arilmetilo, acilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo o sililo. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) o pueden estar presentes en el compuesto final de Fórmula (I). Una exposición amplia de las maneras en las que pueden protegerse diversos grupos funcionales lábiles y métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se da por ejemplo en *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª edición.

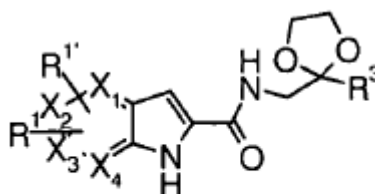
Cualesquiera productos intermedios nuevos como se han definido arriba se incluyen también dentro del alcance de la invención.

La invención proporciona también nuevos compuestos de Fórmula (IIA). Compuestos específicos de Fórmula (IIA) incluyen:

- ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 6-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;

- ácido 5-etinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico;
 5 ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico; y
 ácido 6-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico;
 o un C₁₋₄alquiléster de uno cualquiera de los mismos.

La invención proporciona también un compuesto de Fórmula (XIX):



XIX

- 10 en donde R¹, R^{1'}, X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se define arriba para la Fórmula (I) y R³
 es -arilo o -hetarilo.

La invención proporciona también el nuevo compuesto 4(S)-(4-fluorobencil)oxazolidina-2,5-diona, que se puede preparar como se describe más adelante en la sección experimental.

15 EXPERIMENTAL

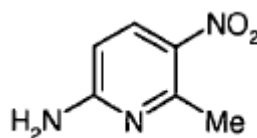
Materiales & Métodos

- La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre SiO₂ (mallas 40-63). Los datos LCMS se obtuvieron utilizando una columna C₁₈ Waters Symmetry 3,5 μ (2,1 x 30,0 mm, caudal = 0,8 ml/min) eluyendo con una solución (5% MeCN en H₂O)-MeCN que contenía
 20 0,1% de HCO₂H durante 6 minutos y detección UV a 220 nm. Información de gradiente: 0,0-1,2 min: 100% (5% MeCN en H₂O); 1,2-3,8 min: aumento hasta 10% (5% MeCN en H₂O)-90% MeCN; 3,8-4,4 min: mantenimiento a 10% (5% MeCN en H₂O)-90% MeCN; 4,4-5,5 min: aumento hasta 100% MeCN; 5,5-6,0 min: vuelta a 100% (5% MeCN en H₂O). Los espectros de masas se obtuvieron empleando una fuente de ionización por pulverización
 25 electrónica en el modo de ion positivo (ES⁺). Los espectros NMR se adquirieron a 27°C en un espectrómetro Varian Mercury 400 que operaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker AMX2 500 que operaba a 500 MHz. La purificación dirigida por masas se realizó en un LC Micromass Platform con voltaje de cono 30v, empleando una fuente de ionización por pulverización electrónica en el modo de ion positivo (ES⁺), Waters 996 Photodiode Array
 30 Detector (210-390 nm), columnas X Terra Prep MS, C₁₈, 5 μ de 19 x 50 mm, y una fase móvil de MeCN + 0,1% ácido fórmico/H₂O + 5% MeCN + 0,1% ácido fórmico.

Abreviaturas y acrónimos: BOC: *tert*-butiloxicarbonilo; DABCO: biciclo(2,2,2)-1,4-diazaoctano; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DMTMM: 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio-cloruro

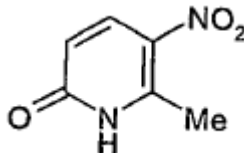
5 hidratado; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida-hidrocloruro; GP: glucogeno-fosforilasa; HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; MDP: purificación dirigida por masas; MgSO₄: sulfato de magnesio; PS: soportado por polímero; ta: temperatura ambiente; RT: tiempo de retención; THF: tetrahidrofurano; TBTU: tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

10 **Preparación 1:** 6-Metil-5-nitropiridin-2-ilamina



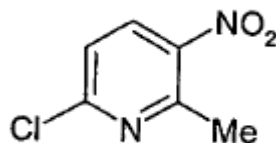
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de Parker y Shive (*J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 63) como un polvo pardo. δ_H (d₆ DMSO): 2,6 (3H, s), 6,37 (1H, d, 9,13Hz), 7,31 (2H, s), 8,08 (1H, d, 9,13Hz); m/z (ES⁺) = 154,06 [*M* + *H*]⁺; RT = 0,57min.

15 **Preparación 2:** 6-Metil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de Baumgarten y Su (*J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3828) como un polvo pardo. δ_H (d₆ DMSO): 2,62 (3H, s), 6,28 (1H, d, 9,94Hz), 8,10 (1H, d, 9,94Hz).

20 **Preparación 3:** 2-Cloro-6-metil-5-nitropiridina

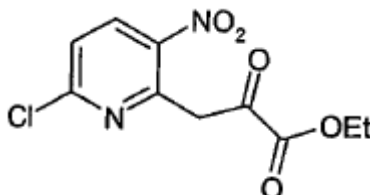


Una suspensión de 6-metil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona (**Preparación 2**, 3,53 g, 22,9 mmoles) en oxiclورو de fósforo (20 ml) se calentó a 115°C (temperatura del baño en aceite) durante 3 h y dejó enfriar luego a ta. El oxiclورو de fósforo se eliminó a vacío y el residuo se vertió en agua con hielo (100 ml). La mezcla se extinguió por adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, después de lo cual la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron

25

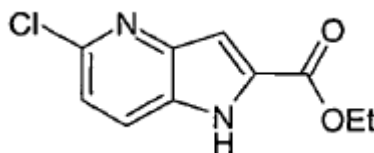
(MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo. δ_H (CDCl₃): 2,86 (3H, s), 7,36 (1H, d, 8,59 Hz), 8,27 (1H, d, 8,32 Hz).

Preparación 4: Éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-6-il)-2-oxopropiónico



5 A una solución de etóxido de potasio (134 mg, 1,59 mmoles) en dietil-éter (5 ml) y etanol (1 ml) se añadió oxalato de dietilo (218 μ l, 1,59 mmoles) en una sola porción y la solución resultante se agitó durante 30 min a ta. Se añadió 2-cloro-6-metil-5-nitropiridina (**Preparación 3**, 250 mg, 1,45 mmoles) como una suspensión en dietil-éter (2 ml, anhidro) y se continuó agitando durante 17 h a ta. La mezcla se filtró sobre un filtro sinterizado, lavando con éter dietílico frío. El precipitado recogido se disolvió en ácido acético glacial y se evaporó luego a sequedad a vacío para dar el compuesto del título como un polvo pardo. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t, 7,27 Hz), 4,38 (2H, q, 7,25 Hz), 7,33 (1H, d, 8,59 Hz), 7,37 (1H, s), 8,40 (1H, d, 8,86 Hz).

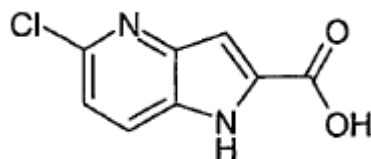
Preparación 5: Éster etílico del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico



15 A una solución de éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-7-il)-2-oxopropiónico (**Preparación 4**, 1,53 g, 5,6 mmoles) en THF (65 ml) y etanol (30 ml) se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y la suspensión se agitó enérgicamente a ta. Se añadió poco a poco hierro en polvo (1,95 g, 34,8 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se dejó enfriar luego antes de filtración a través de un taco de celita, y se lavó concienzudamente con THF caliente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar una suspensión acuosa, que se filtró a través de un filtro sinterizado, lavando con agua. El sólido húmedo se lavó con metanol y se secó. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

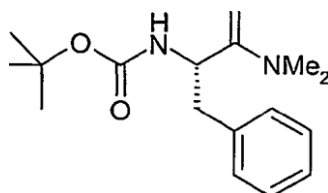
δ_H (CD₃OD): 1,42 (3H, t, 7,03Hz), 4,42 (2H, q, 7,32Hz), 7,15 (1H, s), 7,30 (1H, d, 8,79Hz), 7,89 (1H, d, 8,35Hz); m/z (ES⁺) = 225,03 [M + H]⁺; RT 3,32min.

Preparación 6: Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico



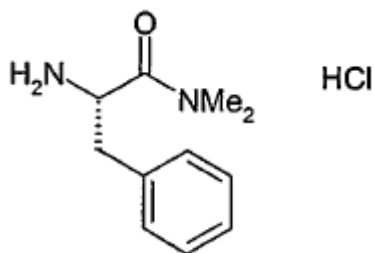
A una solución agitada de éster etílico del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 5**, 151 mg, 0,67 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,35 ml, 2M) y la solución agitada se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego a t.a. y se dejó en reposo durante 16 h. El pH se ajustó a 4 por adición de ácido acético glacial, se eliminaron los disolventes *a vacío* para dar un sólido blanco, que se suspendió en diclorometano y se filtró a través de un filtro sinterizado, lavando con diclorometano adicional. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 30 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (CD₃OD): 6,97 (1H, s), 7,17 (1H, d, 8,35 Hz), 7,83 (1H, d, 8,35 Hz); m/z (ES⁺) = 197 [M + H]⁺; RT = 2,82 min.

Preparación 7: *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(*S*)-fenilalanina-dimetilamida



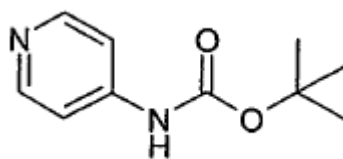
Una solución de hidrocloreto de dimetilamina (1,45 g, 17,8 mmoles) en DMF (46 ml) se enfrió a -10°C y se añadió trietilamina (2,7 ml, 19,4 mmoles). Se añadieron luego *N*-Boc-*L*-fenilalanina (4,59 g, 17,3 mmoles, Aldrich) y HOBt (3,49 g, 26 mmoles) y la reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de EDCI (3,33 g, 17,4 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 h, se diluyó luego con acetato de etilo (400 ml), se lavó secuencialmente con solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 2 x 100 ml), ácido clorhídrico (2N, 2 x 100 ml), salmuera (250 ml) y se secó luego (MgSO₄). La evaporación a vacío dio el compuesto del título como un aceite amarillo claro. δ_H (CDCl₃): 1,41 (9H, s), 2,61, 2,85 (6H, s), 2,91-2,99 (2H, m), 4,83 (1H, m), 5,40 (1H, br d), 7,18-7,29 (5H, m).

Preparación 8: Hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida



A una solución de *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(*S*)-fenilalanina-dimetilamida (**Preparación 7**, 24,8 g, 84 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico (4N, en dioxano, 40 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La solución resultante se concentró a vacío y se disolvió luego en agua (300 ml). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se concentró de nuevo. Recristalizaciones sucesivas con metanol (200 ml) y una mezcla de metanol y tolueno (1:1, 200 ml) dieron el compuesto del título como cristales incoloros. δ_{H} (D₂O) 2,75, 2,90 (6H, 2 x s), 3,18 (2H, m), 4,72 (1H, t), 7,28-7,45 (5H, m).

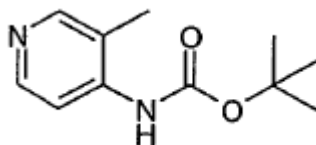
Preparación 9: Éster *tert*-butílico del ácido piridin-4-ilcarbámico



10

Se preparó el éster *tert*-butílico del ácido piridin-4-ilcarbámico de acuerdo con el método de Spivey *et al.* (*J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9430) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. δ_{H} (CDCl₃): 1,52 (9H, s), 7,08 (1H, br s), 7,32 (2H, d), 8,43 (2H, d).

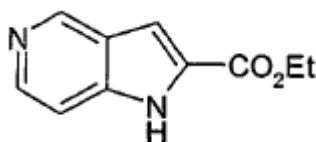
15 **Preparación 10:** Éster *tert*-butílico del ácido (3-metilpiridin-4-il)carbámico



El éster *tert*-butílico del ácido (3-metilpiridin-4-il)carbámico se preparó de acuerdo con el método de Hands *et al.* (*Synthesis*, **1996**, 7, 877) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_{H} (CDCl₃): 1,55 (9H, s), 2,22 (3H, s), 6,52 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,36 (1H, d).

20

Preparación 11: Éster etílico del ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-carboxílico

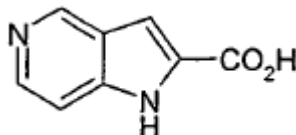


Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3-metilpiridin-4-il)carbámico (**Preparación 10**, 1,0 g, 4,8 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -40°C y se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (5,9 ml, 10,1 mmoles). La temperatura se mantuvo a -40°C durante 1 hora y se añadió luego a la mezcla una solución de oxalato de dietilo (0,72 ml, 5,3 mmoles) en THF (20 ml). La reacción se dejó calentar a 0°C, se mantuvo a esta temperatura durante 2 h, se calentó a t.a. y se agitó durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico (2N, 40 ml) y la reac-

25

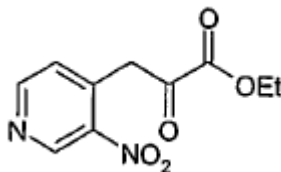
ción se calentó a reflujo durante 90 min, se concentró a vacío y se ajustó a pH 8 con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la solución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título. δ_{H} (d₆-DMSO): 1,33 (3H, t), 4,35 (2H, q), 7,27 (1H, s), 7,38 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z (ES⁺)= 191 [M + H]⁺.

Preparación 12: Ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



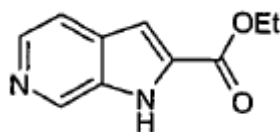
Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (2,4 ml, 2M, 4,8 mmoles) a una solución de éster etílico del ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 11**, 0,76 g, 4,0 mmoles) en etanol (40 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h antes de enfriarla y concentrarla a vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de agua, se añadió ácido acético glacial (1 ml) y la solución se enfrió en un frigorífico durante 3 días. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color crema. δ_{H} (D₂O): 7,05 (1H, s), 7,63 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,94 (1H, s).

Preparación 13: Éster etílico del ácido 3-(3-nitropiridin)-2-oxopropiónico



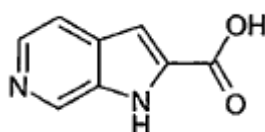
A una solución de etóxido de potasio (3,1 g, 36,2 mmoles) en dietil-éter (70 ml) y etanol (10 ml) en atmósfera de argón se añadió oxalato de dietilo (4,9 ml, 36,2 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió una solución de 4-metil-3-nitropiridina (5,0 g, 36,2 mmoles) en dietil-éter (20 ml) dando como resultado la formación intermedia de un precipitado rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h, se enfrió luego a 0°C y se filtró. El sólido se disolvió en agua (500 ml), se acidificó a pH 4 con ácido acético y el precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título como un sólido rojo. δ_{H} (d₆-DMSO): 1,27 (3H, t), 4,25 (2H, q), 6,74 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,98 (1H, s); m/z (ES⁺) = 239 (M + H)⁺.

Preparación 14: Éster etílico del ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiónico (**Preparación 13**, 500 mg, 2,1 mmoles) en etanol (20 ml) y THF (10 ml) se añadió solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y hierro en polvo (700 mg, 12,6 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se vertió luego a través de celita y se lavó concienzudamente con acetato de etilo caliente (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo. δ_{H} (CD₃OD): 1,44 (3H, t), 4,43 (2H, q), 7,21 (1H, s), 7,69 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,80 (1H, s).

Preparación 15: Ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

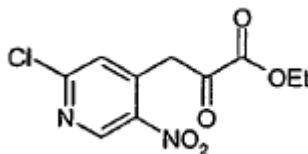


10

A una solución de éster etílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 14**, 310 mg, 1,6 mmoles) en etanol (20 ml) se añadió solución 2N de hidróxido de sodio (1 ml, 2,0 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h y se concentró luego a vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó con ácido acético dando un precipitado pardo intermedio. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_{H} (D₂O): 7,11 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,85 (1H, s); m/z (ES⁺) = 163 [M + H]⁺.

15

Preparación 16: Éster etílico del ácido 3-[2-cloro-5-nitropiridin-4-il]-2-oxopropiónico



20

Ruta A: A una solución de etóxido de potasio (1,46 g, 17,4 mmoles) en dietil-éter (80 ml) y etanol (10 ml) en atmósfera de argón se añadió oxalato de dietilo (2,4 ml, 17,4 mmoles) y la mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 h. Se añadió una solución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (3,0 g, 17,4 mmoles) en dietil-éter (20 ml), dando como resultado la formación de un precipitado verde oscuro. La reacción se agitó a t.a. durante 15 h, se enfrió a 0°C, se filtró y se lavó con dietil-éter frío para dar un sólido verde oscuro. El sólido se disolvió en agua (200 ml) y se acidificó a pH 4 con ácido acético para dar un precipitado de color anaranjado. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 233 [M + H]⁺.

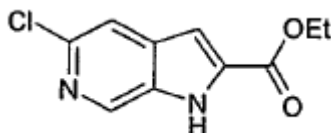
25

Ruta B: A una solución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (1,0 g, 5,8 mmoles) en oxalato de dietilo (4,23 g, 29 mmoles) en atmósfera de argón se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,95 ml, 6,4 moles). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h, y se diluyó luego con t-butil-metil-éter (40 ml), agua (30 ml) y ácido acético (1 ml). Se separó

30

la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo sólido rojo ligeramente húmedo resultante se secó finalmente a alto vacío a 40-50°C para dar el compuesto del título.

Preparación 17: Éster etílico del ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico

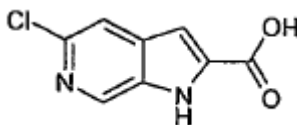


5

Se disolvió éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiónico (**Preparación 16**, 3,0 g, 11,0 mmoles) en etanol (100 ml) y THF (50 ml). Se añadieron hierro en polvo (3,7 g, 66,0 mmoles) y solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla, se filtró a través de celita y se lavó varias veces con acetato de etilo. Se reunieron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo. δ_H (CD₃OD): 1,42 (3H, t), 4,44 (2H, q), 7,15 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES⁺) = 225 [M + H]⁺.

10

Preparación 18: Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



15

Ruta A: A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 17**, 1,78 g, 7,9 mmoles) en etanol (70 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio (5,2 ml, 2M, 10,3 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se disolvió en agua (150 ml) y se acidificó a pH 4 con ácido acético para dar el compuesto del título como un sólido pardo que se aisló por filtración. δ_H (CD₃OD): 7,13 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 197 [M + H]⁺.

20

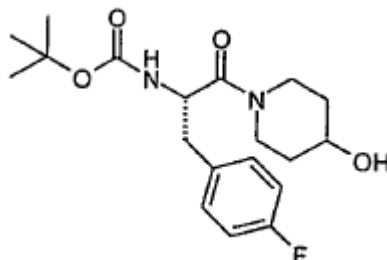
Ruta B: Una mezcla de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilamina (**Preparación 106**, 0,33 g, 1,30 mmoles), ácido pirúvico (0,27 ml, 3,89 mmoles), DABCO (0,44 g, 3,89 mmoles) y acetato de paladio (0,015 g, 0,07 mmoles) en DMF seca se agitó enérgicamente y se desgasificó con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 107°C durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a t.a. y se agitó durante 16 h. Se eliminaron las materias volátiles a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con NaOH acuoso (2M, 3 x 70 ml). Los extractos acuosos reunidos se acidificaron a pH 4 por adición cuidadosa de ácido acético glacial, y se extrajeron luego con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron

25

30

con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo. $\text{RT} = 2,72$ min, m/z (ES^+) = 197 [$M + \text{H}$] $^+$.

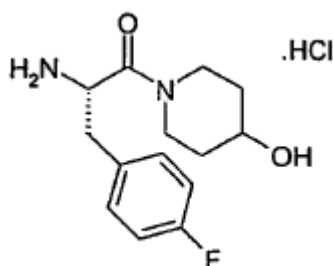
Preparación **19**: Éster *tert*-butílico del ácido [1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbámico



5

A una solución agitada de Boc-3-(4-fluorofenil)-(*S*)-alanina (10,0 g, 35,3 mmoles), hidrocloreto de 4-hidroxipiperidina (5,1 g, 37,1 mmoles) y HOBt (7,2 g, 52,9 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió DIPEA (12,3 ml, 70,6 mmoles) y después de 5 min, EDCI (7,4 g, 38,8 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con solución de hidróxido de sodio (2M, 50 ml), ácido clorhídrico (2N, 50 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El producto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = 367 [$M + \text{H}$] $^+$; $\text{RT} = 3,28$ min.

15 Preparación **20**: Hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



Ruta A: A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbámico (**Preparación 19**, 11,6 g, 31,7 mmoles) en metanol (40 ml) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (24 ml, 4N, 95,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). Se evaporó a sequedad la fase acuosa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δH (D_2O): 0,52-0,63 (0,5H, m), 1,12-1,23 (0,5H, m), 1,26-1,38 (1H, m), 1,42-1,50 (0,5H, m), 1,59-1,69 (0,5H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 2,61-2,71 (0,5H, m), 2,91-3,15 (4H, m), 3,33-3,47 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m),

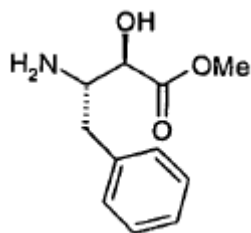
25

3,88-3,96 (1H, m), 4,60-4,72 (1H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,26 (2H, m).

Ruta B: A una solución de 4-hidroxipiperidina (40 mg, 0,4 mmoles) en THF anhidro (3 ml) en atmósfera de argón se añadió una solución de 4(S)-(4-fluorobencil)oxazolidina-2,5-diona (**Preparación 117**, 100 mg, 0,48 mmoles) en THF (2 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 40 h a t.a. antes de la eliminación del disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 diclorometano/etanol) para proporcionar un aceite. La amida libre se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (0,3 ml), continuando la agitación durante 15 min. El disolvente se eliminó a vacío y el material se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se concentró a vacío para dar el compuesto del título. δ_H (CD₃OD):

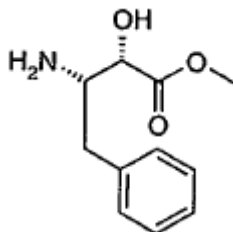
7,36-7,29 (2H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 4,70 (1H, t), 4,09-4,00(0,5H, m), 3,91-3,74(1,5H, m), 3,64-3,56(0,5H, m), 3,43-3,31(1H, m), 3,26-3,07(3H, m), 2,89-2,80(0,5H, m), 1,87-1,69(1,5H, m), 1,56-1,36(2H, m), 1,09-0,99(0,5H, m).

Preparación 21: Éster metílico del ácido (3S,2R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico



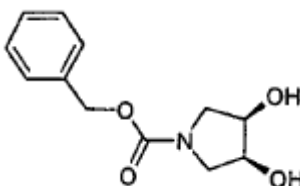
Se sintetizó éster metílico del ácido (3S,2R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico de acuerdo con el método de A. Fässler *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4925) en tres pasos a partir de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-L-fenilalanina disponible comercialmente. R_f 0,29 (diclorometano/metanol: 9/1); δ_H (CDCl₃): 2,04 (3H, m), 2,73 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 3,36 (1H, ddd), 3,79 (3H, s), 4,08 (1H, d), 7,22-7,33 (5H, m).

Preparación 21A: Éster metílico del ácido (3S,2S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico



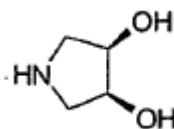
Se obtuvo el éster metílico del ácido (3S,2S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico como un producto secundario en la **Preparación 21**. R_f 0,19 (diclorometano/metanol: 9/1); δ_H (CDCl₃): 2,10 (2H, br s), 2,61 (1H, dd), 2,84 (1H, dd), 3,38 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (1H, br s).

Preparación 22: Éster bencílico del ácido *cis*-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxílico



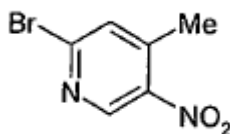
Una solución de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de bencilo (10,0 g, 49,3 mmoles) en THF (200 ml) se trató con solución de tetróxido de osmio (2,5% en *terc*-butanol, 5 ml) y *N*-metilmorfolina (6,90 g, 59,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. bajo argón durante 72 h. Se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio (10%, 200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más y se concentró luego a vacío. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa de tiosulfato de sodio (10%, 300 ml) y ácido clorhídrico (1N, 300 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_{H} (CDCl₃): 2,67 (2H, br s), 3,38-3,45 (2H, m), 3,63-3,67 (2H, m), 4,22-4,26 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,30-7,38 (5H, m); m/z (ES⁺) = 338 [M + H]⁺.

Preparación **23**: *Cis*-3,4-dihidroxipirrolidina



Se añadió paladio sobre carbono (144 mg, 10% en peso) a una solución de éster bencilico del ácido *cis*-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxílico (**Preparación 22**, 403 mg, 1,70 mmoles) en etanol (20 ml) y ciclohexeno (2 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 6 h. Después de filtración a través de celita y lavado repetido del catalizador con metanol (PRECAUCIÓN!), se combinaron el filtrado y los lavados y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título con un aceite incoloro. δ_{H} (d₄-MeOH): 2,81 (2H, dd), 3,03 (2H, m), 4,07 (2H, m).

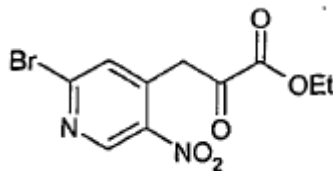
Preparación **24**: 2-Bromo-4-metil-5-nitropiridina



A una suspensión de 2-hidroxi-4-metil-5-nitropiridina (1 g, 6,5 mmoles) en dicloroetano (10 ml) se añadió una solución de oxibromuro de fósforo (2,8 g, 9,7 mmoles) en dicloroetano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió luego a t.a. y se extinguió con agua (40 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo en diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se concentraron a vacío y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar el

compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_{H} (CDCl_3): 2,63 (3H, s), 7,52 (1H, s), 8,96 (1H, s).

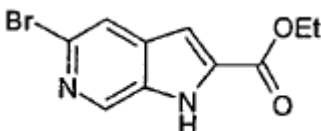
Preparación 25: Éster etílico del ácido 3-(2-bromo-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiónico



5 A una solución de etóxido de potasio (2,05 g, 24,3 mmoles) en dietil-éter (70 ml) y etanol (10 ml) en atmósfera de argón se añadió oxalato de dietilo (3,3 ml, 24,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió una solución de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (**Preparación 24**, 4,8 g, 22,1 mmoles) en dietil-éter (20 ml) a la mezcla de reacción, dando inmediatamente un precipitado negro. La reacción se mantuvo en agita-

10 ción a t.a. durante 6 h, se enfrió luego a 0°C y se filtró para dar un sólido negro. El sólido se disolvió en agua (250 ml) y se acidificó a pH 4 con ácido acético dando como resultado la formación de un precipitado rojo. El sólido se recogió y se secó para dar el compuesto del título como un sólido rojo. δ_{H} (d_6 -DMSO): 1,16 (3H, t), 4,01 (2H, q), 6,55 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,96 (1H, s).

15 Preparación 26: Éster etílico del ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Ruta A: A una solución de éster etílico del ácido 3-(2-bromo-5-nitropiridin-4-il)-oxopropiónico (**Preparación 25**, 3,38 g, 10,7 mmoles) en THF (50 ml) y etanol (100 ml) se añadieron solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y hierro en polvo (3,57 g, 64,0

20 mmoles). La solución se calentó a reflujo durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se lavó varias veces con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente a vacío y el resto se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo. δ_{H} (CD_3OD): 1,42

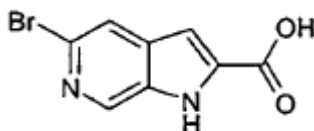
25 (3H, t), 4,43 (2H, q), 7,14 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 269 [$M + \text{H}$] $^+$.

Ruta B: A una solución de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (**Preparación 24**, 5,7 g, 26,3 mmoles) en oxalato de dietilo (17,9 ml) bajo argón se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (4,5 ml, 30,2 mmoles) para dar un precipitado rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4,5 h y se concentró a vacío. Se añadió ácido acético (140 ml) al residuo bajo argón y se calentó a 60°C. Se añadió hierro (2,94 g, 52,6

30 moles) en pequeñas porciones durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se calentó

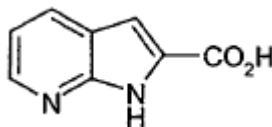
a 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y se vertió en agua (300 ml), lo cual dio un precipitado de color beige. El precipitado se aisló y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo (700 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título. m/z (ES^+) = 269 [$M + H$] $^+$; RT = 3,39 min.

5 Preparación **27**: Ácido 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



Se añadió solución de hidróxido de sodio (1,1 ml, 2M, 2,23 mmoles) a una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 26**, 500 mg, 1,86 mmoles) en etanol (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 1,5 h y se concentró luego a vacío. El residuo se disolvió en agua (15 ml) y se acidificó con ácido acético, dando como resultado la formación de un precipitado pardo. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido pardo. δ_H (d_6 -DMSO): 7,08 (1H, s), 7,97 (1, s), 8,60 (1H, s); m/z (ES^+) = 241 [$M + H$] $^+$.

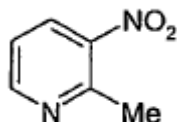
Preparación **28**: Ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de Romero y Mitchell (WO 91/09849).

Preparación **29**: 2-Metil-3-nitropiridina

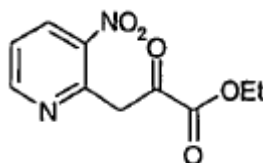


20

Una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (1,00 g, 6,30 mmoles), carbonato de potasio (2,62 g, 18,90 mmoles), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,73 g, 0,63 mmoles) y trimetilboroxina (0,88 ml, 6,30 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (8 ml) se calentó a 110°C (temperatura del baño de aceite) durante 6 h y se agitó luego durante 16 h a ta. La mezcla se filtró luego a través de un taco de celita, lavando concienzudamente con THF. El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice a vacío y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (3:7) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H ($CDCl_3$); 2,86 (3H, s), 7,34 (1H, dd,), 8,26 (1H, dd), 8,71 (1H, dd).

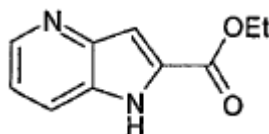
25

Preparación **30**: Éster etílico del ácido 3-(3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiónico



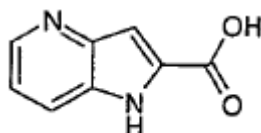
A una solución de etóxido de potasio (2,44 g, 27,7 mmoles) en dietil-éter (90 ml) y etanol (8 ml) se añadió oxalato de dietilo (3,79 ml, 27,7 mmoles) dando como resultado una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de 2-metil-3-nitropiridina (**Preparación 29**, 3,40 g, 24,6 mmoles) en una sola porción. La suspensión de color rojo resultante se agitó a t.a. , bajo argón, durante 20 h. La mezcla se filtró, se lavó concienzudamente con dietil-éter y se secó. El sólido rojo se disolvió en agua y la mezcla se ajustó a pH 4 por adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió por filtración, se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se filtró luego y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 4,39 (2H, q), 7,34 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 8,43 (1H, dd), 8,66 (1H, dd).

Preparación 31: Éster etílico del ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico



A una suspensión de éster etílico del ácido 3-(3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiónico (**Preparación 30**, 1,00 g, 4,20 mmoles) en etanol (30 ml, absoluto) se añadió paladio (10% sobre carbono activado, 447 mg, 0,42 mmoles) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno a una presión de 20-30 psi (138-207 kPa) durante 12 horas con agitación enérgica. La torta de reacción se filtró a través de celita, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío hasta aprox. 20 ml. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se enfrió a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (CDCl₃): 1,44 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,25 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 8,57 (1H, dd), 8,98 (1H, s).

Preparación 32: Ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico

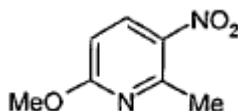


Una suspensión del éster etílico del ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 31**, 0,34 g, 1,77 mmoles) en solución acuosa de hidróxido de sodio (2*M*, 10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h y la solución resultante se dejó enfriar a ta. Se ajustó el

pH a 4 por adición de ácido acético glacial. El ácido acético en exceso se eliminó a vacío y la suspensión resultante se enfrió a 0°C y se dejó luego en reposo a t.a. durante 16 h. El precipitado de color beige resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (d_6 -DMSO): 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 8,42 (1H, dd).

5

Preparación **33**: 6-Metoxi-2-metil-3-nitropiridina



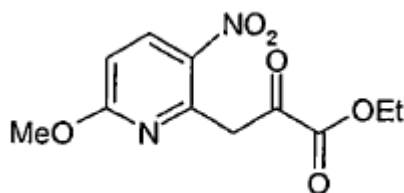
A una suspensión agitada de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (2,44 g, 12,9 mmoles) en 10% v/v de dioxano acuoso (25 ml) se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (1,50 g, 1,3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición de trimetilboroxina (1,81 ml, 12,9 mmoles) y carbonato de potasio (5,36 g, 38,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y se dejó enfriar luego a t.a. durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celita, lavando concienzudamente con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se adsorbieron sobre gel de sílice. La precipitación por cromatografía flash en columna (SiO_2 , acetato de etilo/isohehexano, 1:20) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_H ($CDCl_3$): 2,81 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,65 (1H, d), 8,26 (1H, d).

10

15

20

Preparación **34**: Éster etílico del ácido 3-(6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiónico

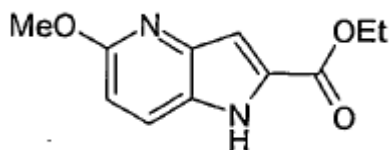


25

30

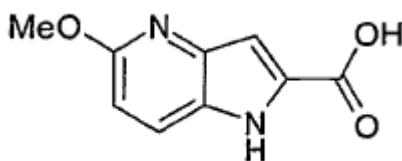
A una suspensión agitada de etóxido de potasio (0,55 g, 6,55 mmoles) en dietil-éter (20 ml, anhidro) y etanol (4 ml) se añadió oxalato de dietilo (894 μ l, 6,55 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de la adición de 6-metoxi-2-metil-3-nitropiridina (**Preparación 33**, 1,0 g, 5,95 mmoles) en dietil-éter (8 ml). La suspensión roja resultante se agitó a t.a. , bajo argón, durante 20 h. La mezcla se filtró, se lavó concienzudamente el sólido con dietil-éter y se secó luego. El sólido rojo se recogió en agua caliente y la solución se enfrió a 0°C. El precipitado se filtró, se lavó con agua fría, y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_H ($CDCl_3$): 1,40 (3H, t), 4,07 (3H, s), 4,39 (2H, q), 6,74 (1H, d), 7,57 (1H, s), 8,40 (1H, d), 13,82 (1H, s).

Preparación **35**: Éster etílico del ácido 5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico



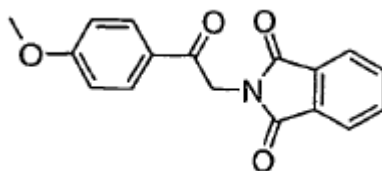
A una suspensión de éster etílico del ácido 3-(6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiónico (**Preparación 34**, 276 mg, 1,03 mmoles) en THF (12 ml) y etanol (5 ml) se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y hierro en polvo (346 mg, 6,18 mmoles) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, y se filtró luego mientras estaba todavía caliente a través de un taco de celita, lavando con acetato de etilo. El filtrado se enfrió y se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se adsorbió en gel de sílice a vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO_2 , acetato de etilo/hexanos, 1:9) dio el compuesto del título como un sólido beige. δ_{H} (CDCl_3): 1,40 (3H, t), 3,99 (3H, s), 4,41 (2H, q), 6,74 (1H, d), 7,20 (1H, m), 7,62 (1H, d), 9,27 (1H, s).

Preparación 36: Ácido 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 35**, 128 mg, 0,58 mmoles) en etanol (10 ml, absoluto) se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,35 ml, 2M) y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h y se enfrió luego a t.a. La solución se ajustó a pH 4 por adición de ácido acético glacial y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (20 ml) al aceite resultante y la mezcla se trató por ultrasonidos hasta que se formó una suspensión fina. Se decantaron las aguas madres y el sólido restante se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un polvo anaranjado claro. δ_{H} (CD_3OD): 3,92 (3H, s), 6,63 (1H, d), 6,94 (1H, s), 7,72 (1H, d).

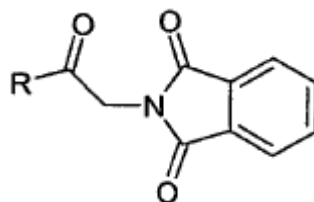
Preparación 37: 2-[2-(4-Metoxifenil)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona



A una solución de bromuro de 4-metoxifenacilo (5,78 g, 25,23 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió ftalimida potásica (5,00 g, 26,99 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases

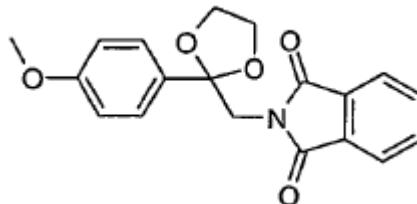
orgánicas reunidas se lavaron con hidróxido de sodio (2M, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). La filtración, seguida por concentración a vacío dio un sólido blanquecino. La trituración con dietil-éter seguida de recogida por filtración dio el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃): 3,86 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,09 (2H, d), 7,81-8,01 (4H, m), 8,05 (2H, d).

Los compuestos siguientes se sintetizaron de acuerdo con la **Preparación 37** a partir de ftalimida potásica y la α -bromocetona apropiada.



Preparación	R	NMR
38		δ_H (d ₆ DMSO): 5.25 (2H, d), 7.60-7.75 (1H, m), 7.85-8.06 (5H, m), 8.10-8.24 (1H, m)
39		δ_H (d ₆ DMSO): 5.24 (2H, s), 7.66 (2H, d), 7.83-8.02 (4H, m), 8.10 (2H, d)
40		δ_H (d ₆ DMSO): 5.24 (2H, s), 7.36-7.52 (2H, m), 7.84-8.02 (4H, m), 8.11-8.25 (2H, m)

Preparación 41: 2-[2-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolan-2-ilmetil]isoindol-1,3-diona

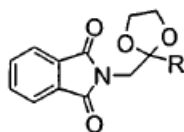


Se suspendió 2-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona (**Preparación 37**, 6,35 g, 21,5

mmoles) en tolueno (50 ml) y se añadió etilenglicol (12 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (300 mg, 1,58 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 40 h, recogiendo el agua con una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar

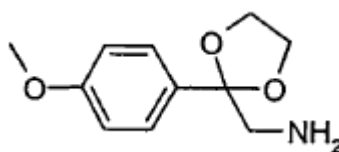
a t.a. y se repartió luego entre acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_{H} (d_6 -DMSO): 3,66 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,87 (4H, m), 6,88 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,83 (4H, m).

Los compuestos siguientes se sintetizaron de acuerdo con la **Preparación 41** a partir de etilenglicol y la cetona apropiada.



Preparación	R	NMR
42		δ_{H} (d_6 DMSO): 3.69-3.81 (2H, m), 3.85-4.04 (4H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.32-7.49 (2H, m), 7.74-7.96 (4H, m)
43		δ_{H} (d_6 DMSO): 3.62-3.78 (2H, m), 3.84-3.99 (4H, m), 7.32-7.49 (4H, m), 7.74-7.94 (4H, m)
44		δ_{H} (d_6 DMSO): 3.64-3.80 (2H, m), 3.85-4.03 (4H, m), 7.08-7.24 (2H, m), 7.35-7.52 (2H, m), 7.75-7.93 (4H, m)

10 Preparación 45: [2-(4-Metoxifenil)-[1,3]dioxolan-2-il]metilamina

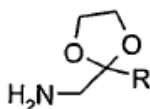


Se combinaron 2-[2-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolan-2-ilmetil]isoindol-1,3-diona (**Preparación 41**, 2,0 g, 5,90 mmoles) e hidrato de hidrazina (5 ml). La mezcla de reacción agitada se calentó a reflujo durante 48 h y se dejó enfriar luego a ta. Se añadieron hidróxido de sodio acuoso (2M, 10-15 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución. Se añadió dietil-éter (20 ml) y la mezcla bifásica se agitó enérgicamente durante 16 h. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con dietil-éter (3 x 20 ml), y a continuación los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml). La solución etérea se pasó a través de un papel de filtro y se evaporó luego a sequedad a vacío para dar el com-

puesto del título como un aceite amarillo, que solidificó al dejarlo en reposo. δ_H (CDCl₃): 1,42 (2H, br s), 3,06 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,00 (2H, t), 4,21 (2H, t), 7,04 (2H, d), 7,53 (2H, d).

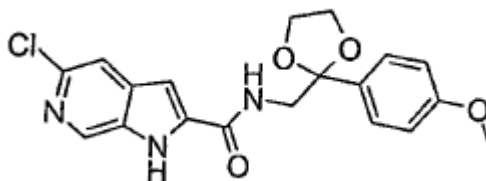
Los compuestos siguientes se sintetizaron de acuerdo con la **Preparación 45** a partir de hidrato de hidrazina y la ftalimida correspondiente.

5



Preparación	R	NMR
46		δ_H (CDCl ₃): 1.31 (2H, br s), 2.87 (2H, s), 3.79-3.87 (2H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m)
47		δ_H (CDCl ₃): 1.23 (2H, br s), 2.89 (2H, s), 3.75-3.87 (2H, m), 3.99-4.10 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m)
48		δ_H (d ₆ DMSO): 2.72 (2H, s), 3.25 (2H, br s), 3.67-3.78 (2H, m), 3.93-4.06 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m)

Preparación 49: Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-metoxifenil)-[1,3]-dioxolan-2-ilmetil]amida



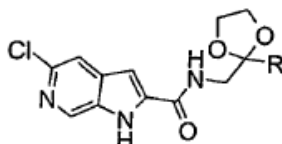
10

A una solución de [2-(4-metoxifenil)-[1,3]-dioxolan-2-il]metilamina (**Preparación 45**, 0,117 g, 0,56 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadieron DIPEA (213 μ l, 1,22 mmoles), ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 0,100 g, 0,51 mmoles) y HOBT (0,076 g, 0,56 mmoles). La solución resultante se agitó durante 2 min y se añadió luego EDCl (0,117 g, 0,61 mmoles) y se continuó agitando durante 18 h a ta. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentra-

15

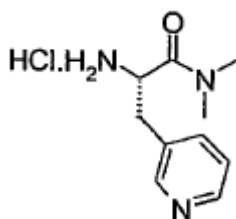
ron a vacío. La recristalización en metanol/diclorometano dio el compuesto del título como un sólido anaranjado. δ H (CDCl₃): 3,81 (3H, s), 3,84-3,91 (4H, m), 4,05 (2H, m), 6,56 (1H, t), 6,76 (1H, s), 6,89 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,57 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,94 (1H, br s).

5 Los compuestos siguientes se sintetizaron de acuerdo con la **Preparación 49** a partir de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y la amina apropiada.



Preparación	R	m/z
50		m/z (ES ⁺) = 394 [M + H] ⁺ ; RT = 3.49min
51		m/z (ES ⁺) = 392 [M + H] ⁺ ; RT = 1.48min
52		m/z (ES ⁺) = 376 [M + H] ⁺ ; RT = 3.26min

Preparación 53: hidrocloreto de (*S*)-2-amino-*N,N*-dimetil-3-piridin-3-ilpropionamida



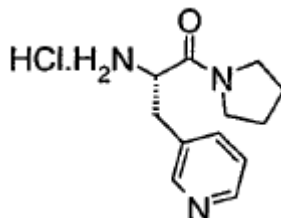
10

A una solución de ácido (*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-piridin-3-ilpropiónico (500 mg, 1,88 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió hidrocloreto de dimetilamina (153 mg, 1,88 mmoles), DIPEA (1,2 ml, 6,57 mmoles) y TBTU (602 mg, 1,88 moles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió a esto ácido clorhídrico 4M en dioxano (20 ml) y la reacción se agitó durante 16 h a ta. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa acuosa se evaporó a sequedad y el residuo

15

se recristalizó en etanol/etoxietanol (9:1), para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (CD₃OD): 2,99 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,35-3,42 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 8,04-8,10 (1H, m), 8,48-8,53 (1H, m), 8,84-8,90 (2H, m).

Preparación **54**: Hidrocloruro de (S)-2-amino-3-piridin-3-il-1-pirrolidin-1-ilpropan-1-ona

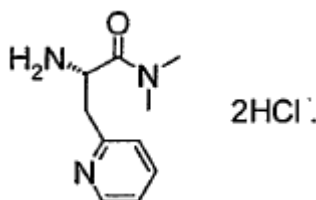


5

A una solución de pirrolidina (157 μ l, 1,88 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (817 μ l, 4,69 mmoles), ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-piridin-3-ilpropiónico (500 mg, 1,88 moles) y TBTU (663 mg, 2,06 mmoles). La reacción se agitó a t.a. durante 72 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en metanol (15 ml). Se añadió a esto ácido clorhídrico 4M en dioxano (20 ml) y la relación se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa acuosa se evaporó a sequedad, para dar el compuesto del título como un aceite verde. δ_H (CD₃OD): 1,86-2,05 (4H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,39-3,58 (2H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 8,56-8,64 (1H, m), 8,85-8,93 (2H, m).

10

15 Preparación **55**: Hidrocloruro de (S)-2-amino-*N,N*-dimetilamino-3-piridin-2-ilpropionamida

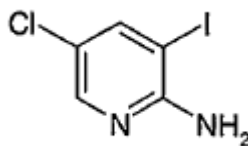


A una solución agitada de hidrocloruro de dimetilamina (0,153 g, 1,87 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió DIPEA (2 ml, 6,55 mmoles), ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-piridin-2-ilpropiónico (0,50 g, 1,87 mmoles, Acros) y TBTU (0,60 g, 1,87 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó a vacío el disolvente y el residuo se disolvió en metanol (15 ml). Se añadió a esto ácido clorhídrico 4M en dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa acuosa se evaporó a sequedad para dar un sólido, que se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro. m/z (ES⁺) = 194.

20

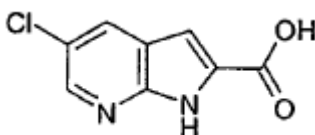
25

Preparación **56**: 5-Cloro-3-yodopiridin-2-ilamina



Se añadieron sulfato de plata (3,40 g, 10,9 mmoles) y 2-amino-5-cloropiridina (1 g, 7,8 mmoles) a una solución de yodo (2,76 g, 10,9 mmoles) en etanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre solución saturada de Na₂S₂O₃ (50 ml) y DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron MgSO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (CDCl₃): 4,95 (2H, br s), 7,84 (1H, d), 7,98 (1H, d).

Preparación **57**: Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico

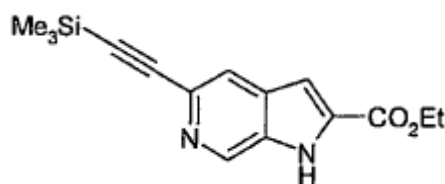


10

Se añadió ácido pirúvico (0,43 ml, 6,24 mmoles) a una solución de 5-cloro-3-yodopiridin-2-ilamina (**Preparación 56**, 500 mg, 2,08 mmoles), acetato de paladio (23 mg, 0,10 mmoles) y DABCO (700 mg, 6,24 mmoles) en DMF anhidra (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min, y se calentó luego a 110°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en agua (10 ml) y ácido acético (5 ml) y se filtró luego. El sólido se disolvió en EtOAc (50 ml), se extrajo en solución 2N de NaOH (50 ml) y se desechó la capa orgánica. La solución acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo en EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (CD₃OD): 7,14 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,35 (1H, d).

15

Preparación **58**: Éster etílico del ácido 5-trimetilsililacetileno-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico

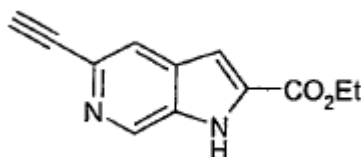


25

Se añadieron secuencialmente PdCl₂(PPh₃)₂ (0,026 g, 0,037 mmoles) y Cu(I) (0,007 g, 0,037 mmoles) a éster etílico del ácido 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 26**, 0,100 g, 0,370 mmoles) en atmósfera de argón. Se añadió 1,4-dioxano (7 ml, anhidro) seguido por diisopropilamina (0,063 ml, 0,45 mmoles) y la mezcla agitada se purgó con argón durante 5 min. Se añadió gota a gota trimetilsililacetileno (0,064 ml, 0,45 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla de reacción se repar-

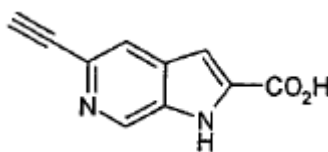
tió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de diclorometano y se cargó en una columna de sílice. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO_2 , diclorometano y luego 25% acetato de etilo/isohexano) dio un sólido amarillo claro. δ_{H} (CDCl_3): 0,28 (9H, s), 1,43 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,18 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,21 (1H, br s).

Preparación 59: Éster etílico del ácido 5-etinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



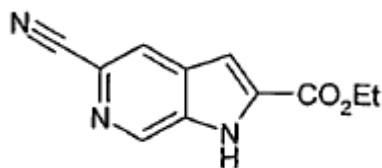
A una solución agitada del éster (**Preparación 58**, 0,123 g) se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,0M en THF, 5% p H_2O , 0,47 ml, 0,47 mmoles) y la solución se volvió inmediatamente de color rosado oscuro. Después de 5 min, se repartió la reacción entre acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se añadió a las fases orgánicas reunidas ácido acético glacial hasta que el color cambió de rosa a amarillo. La solución se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó luego (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se adsorbió en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO_2), acetato de etilo:isohexano, 1:1, v/v) dio el compuesto del título como un polvo amarillo claro. δ_{H} (CDCl_3): 1,44 (3H, t), 3,08 (1H, s), 4,46 (2H, q), 7,20 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Preparación 60: Ácido 5-etinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



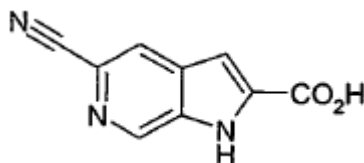
A una suspensión del éster (**Preparación 59**, 0,065 g, 0,30 mmoles) en etanol (6 ml) se añadió hidróxido de sodio (acuoso 2M, 1,5 ml, 3,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla a t.a. y se añadió ácido acético glacial, causando la precipitación de un sólido blanco. Este se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y a continuación con dietil-éter (20 ml). El sólido se secó al aire para dar el compuesto del título como un polvo blanco. m/z (ES^+) = 187 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 1,85 min.

Preparación 61: Éster etílico del ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 26**, 0,160 g, 0,590 mmoles) en DMF (anhidra, 5 ml) se añadió cianuro de cinc(II) (0,041 g, 0,35 mmoles) y a continuación *tetraquis*-trifenilfosfina-paladio(O). La mezcla de reacción se desgasificó por borboteo de argón a través de la misma durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4,5 h y se dejó enfriar luego a ta. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se adsorbió luego sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO₂, acetato de etilo:isohexano, 1:3, v/v) dio el compuesto del título como un sólido blanco. δ_{H} (CDCl₃): 1,45 (3H, t), 4,49 (2H, cuartete), 7,31 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,60 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 216 [M + H]⁺; RT = 3,03 min.

Preparación 62: Ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico

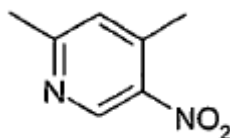


15

A una suspensión agitada de éster (**Preparación 61**, 0,266 g, 1,24 mmoles) en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,108 g, 2,72 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 h y se dejó enfriar luego a ta. La mezcla de reacción se diluyó con dietil-éter (30 ml), se recogió por filtración y se lavó con dietil-éter. El sólido se lavó con ácido acético acuoso (2 x 50 ml), y a continuación dietil-éter. El sólido se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_{H} (d₆-DMSO): 7,22 (1, s), 8,37 (1H, s), 8,88 (1H, s), 12,88 (1H, s).

20

Preparación 63: 2,4-Dimetil-5-nitropiridina

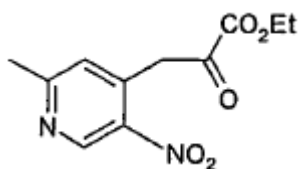


25

A una suspensión agitada de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (9,419 g, 54,6 mmoles) en dioxano (110 ml) se añadió *tetraquis*(trifenil-fosfina)-paladio (6,330 g, 5,46 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición de trimetilboroxina (7,68 ml, 54,6 mmoles) y carbonato de potasio (22,64 g, 164,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y se dejó enfriar luego a t.a. durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (200

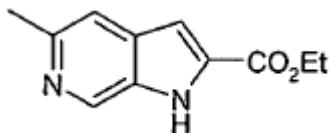
ml) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celita, lavando concienzudamente con acetato de etilo/THF (1:1, v/v). Se añadió salmuera (100 ml) y el intento de separar las capas dio como resultado una emulsión espesa. Después la eliminación de todas las materias volátiles, se añadió acetato de etilo (300 ml) y se filtró la
 5 mezcla, dando lugar a una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se purificó luego por cromatografía flash en columna (SiO₂, acetato de etilo/isohexano, 3:7, v/v) para dar el compuesto del título como un aceite
 10 anaranjado. δ_H (CDCl₃): 2,59 (3H, s), 2,60 (3H, s), 7,12 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Preparación **64**: Éster etílico del ácido 3-(2-metil-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiónico



A una solución de etóxido de potasio (0,262 g, 2,96 mmoles) en dietil-éter (10 ml) y etanol (1 ml) se añadió oxalato de dietilo (0,404 ml, 2,96 mmoles) en una sola porción y la
 15 solución resultante se agitó durante 10 min a ta. Se añadió 2,4-dimetil-5-nitropiridina (**Preparación 63**, 0,400 g, 2,63 mmoles) como un suspensión en dietil-éter (1 ml)/etanol (1,5 ml) y se continuó agitando durante 16 h a ta. La mezcla se filtró, lavando con dietil-éter frío. El precipitado recogido se disolvió en agua y el pH se ajustó a 4 por adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al aire. El sólido se repar-
 20 tió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido rojo que no requirió purificación adicional alguna. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 4,40 (2H, q), 4,52 (2H, s), 7,11 (1H, s), 9,25 (1H, s).

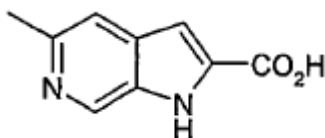
25 Preparación **65**: Éster etílico del ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A una solución del piruvato (**Preparación 64**, 0,749 g, 2,97 mmoles) en THF (30 ml) y etanol (15 ml) se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la sus-
 30 pensión se agitó enérgicamente a ta. Se añadió poco a poco hierro en polvo (1,38 g, 24,64 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se dejó enfriar luego antes de filtrar a través de un taco de celita, y se lavó concienzudamente con metanol caliente. La mezcla se concentró a presión reducida, se repartió el residuo entre acetato de etilo (250 ml) y agua

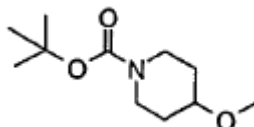
(250 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado claro. δ_{H} (CDCl₃): 1,42 (3H, t), 2,63 (3H, s), 4,43 (2H, q), 7,10 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,08 (1H, br s).

Preparación 66: Ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico



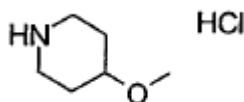
A una solución agitada de éster (Preparación 65, 117 mg, 0,574 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (2M, 0,43 ml, 0,861 mmoles). La solución resultante se calentó a 55°C durante 4 h, se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Se añadió ácido un exceso de acético glacial y se eliminaron luego todas las materias volátiles a presión reducida. El residuo se trituroó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó luego al aire. El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo claro. m/z (ES⁺) = 177 ($M + H$)⁺; RT = 1,60 min.

Preparación 67: Éster *tert*-butílico del ácido 4-metoxipiperidina-1-carboxílico



A una solución agitada enérgicamente de éster *tert*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (2,07 g, 10,3 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió una dispersión al 70% de hidruro de sodio en aceite mineral (500 mg, 12,5 mmoles). Después de agitar durante 20 min, se añadió yoduro de metilo (0,9 ml, 14,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 48 h antes de añadirla a una mezcla de agua y salmuera (250 ml, 1:1). La extracción con acetato de etilo (4 x 50 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (100 ml) y secado (MgSO₄) dio, después de concentración, un residuo que se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexano, 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl₃): 1,50 (9H, s), 1,52, 1,88 (4H, 2m), 3,12 (2H, ddd), 3,18 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,77 (2H, m); R_f 0,33 (acetato de etilo/hexano: 1/1).

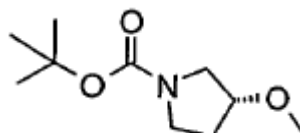
Preparación 68: Hidrocloruro de 4-metoxipiperidina



A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-metoxipiperidina-1-carboxílico (Preparación 67, 1,58 g, 7,34 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-

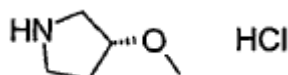
dioxano (4M, 10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a ta. La concentración a vacío dio un aceite que se redisolvió en agua (100 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. δ_H (D_2O): 1,80, 2,14 (4H, 2m), 3,13 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,68 (m, 1H).

- 5 Preparación **69**: Éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico



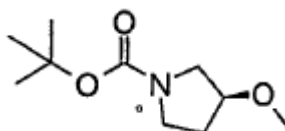
- Se metiló el éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (Sigma-Aldrich) (1,04 g, 5,55 mmoles) y se purificó de manera similar a la **Preparación 67** utilizando dispersión de hidruro de sodio al 60% (267 mg, 6,68 mmoles) y yoduro de metilo (0,5 ml, 8,06 mmoles) en DMF (15 ml). δ_H ($CDCl_3$): 1,50 (9H, s), 1,94-2,02 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,38-3,58 (4H, m), 3,95 (1H, m); R_f 0,47 (acetato de etilo/hexano: 1/1).

Preparación **70**: Hidrocloruro de (*R*)-3-metoxipirrolidina



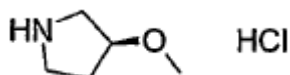
- Se desprotegió éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico (840 mg, 4,17 mmoles) y se purificó de manera similar a la **Preparación 68** utilizando metanol (10 ml) y ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4M, 5,0 ml). δ_H (D_2O): 2,12 (2H, m), 3,10-3,56 (8H, m), 4,20 (1H, m).

Preparación **71**: Éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico



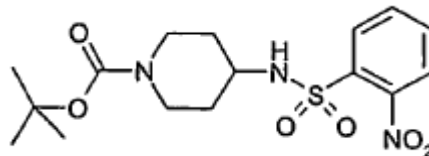
- Se metiló éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (Omega Chemical Company) (950 mg, 5,55 mmoles) y se purificó de manera similar a la **Preparación 67** utilizando dispersión de hidruro de sodio al 60% (260 mg, 6,50 mmoles) y yoduro de metilo (0,5 ml, 8,06 mmoles) en DMF (15 ml). 1H NMR y R_f eran idénticos al enantiómero (*R*).

- 25 Preparación **72**: Hidrocloruro de (*S*)-3-metoxipirrolidina



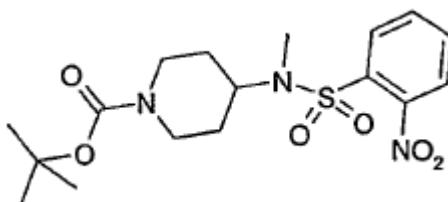
- Se desprotegió éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico (720 mg, 3,58 mmoles) y se purificó de manera similar a la **Preparación 68** utilizando metanol (10 ml) y ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4M, 5,0 ml). 1H NMR y R_f eran idénticos al enantiómero (*R*).

Preparación **73**: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-nitrobenzenosulfonilamino)piperidina-1-carboxílico



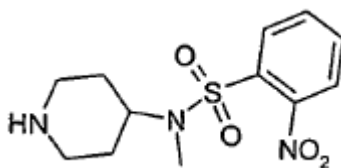
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-aminopiperidina-1-carboxílico (400 mg, 200 mmoles) en diclorometano anhidro (14 ml) bajo argón se añadió trietilamina (340 µl, 2,4 mmoles) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo (443 mg, 2,0 mmoles) y la reacción se dejó en agitación a t.a. durante 16 h. La solución bruta se lavó con agua (2 x 30 ml) antes de eliminar el disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (30-60%) como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino. δ_{H} (d_6 DMSO): 8,43 (2H, m), 8,17 (H1, s), 8,09 (2H, m), 3,80-3,69(2H, m), 3,31-3,23, (1H, m), 2,86-2,69 (2H, ni), 1,63-1,51 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,29-1,17 (2H, m).

Preparación **74**: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[metil-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]piperidina-1-carboxílico



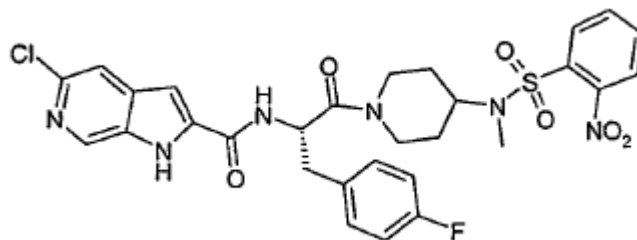
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-nitrobenzenosulfonilamino)piperidina-1-carboxílico (**Preparación 73**) (400 mg, 1,04 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de cesio (507 mg, 1,56 mmoles) y la mezcla se agitó a t.a. durante 40 min. Se añadió yodometano (323 µl, 5,19 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con HCl 1M (2x20 ml), agua (20 ml) y a continuación salmuera (2 x 20 ml) antes del secado (MgSO_4). El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. δ_{H} (s_6 -DMSO): 8,43 (2H, m), 8,01 (2H, m), 4,00-3,89 (3H, m), 2,83-2,77 (5H, m), 1,54-1,43 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,34-1,24 (2H, m).

Preparación **75**: N-Metil-2-nitro-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida



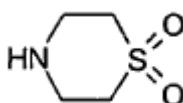
Se preparó de acuerdo con **Ejemplo 182** a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-[metil(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]piperidina-1-carboxílico (**Preparación 74**). δ_H (d_6 -DMSO): 8,44 (2H, m), 8,13 (2H, m), 4,20-7,07 (1H, m), 3,29-3,17 (2H, m), 3,03-2,90 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,00-1,84 (2H, m), 1,51-1,43 (2H, m).

- 5 Preparación **76**: Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-{4-[metil(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetil)amida



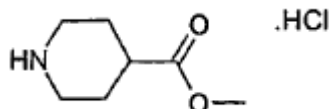
- 10 Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 171** a partir de ácido 2-(*S*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (**EJEMPLO 230**) e hidrocloreto de *N*-metil-2-nitro-*N*-piperidin-4-il-benzenosulfonamida (**Preparación 75**). m/z (ES^+) = 643,36 [$M + H$] $^+$.

Preparación **77**: Tiomorfolina-1,1-dióxido



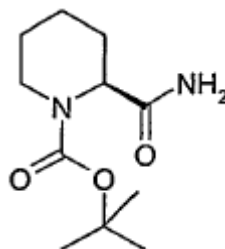
- 15 A una solución de tiomorfolina (1,0 g, 9,69 mmoles) en ácido acético (11,5 ml) enfría a 0°C (baño de hielo) se añadió solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30% p/v, 4 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se eliminó el disolvente a vacío antes que la trituración del residuo con metanol diera un precipitado blanco. El sólido se filtró y se lavó con metanol para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 136,06 [$M + H$] $^+$.

- 20 Preparación **78**: Hidrocloreto del éster metílico del ácido piperidina-4-carboxílico

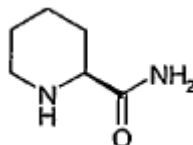


- 25 A una solución enfría de metanol anhidro (100 ml) se añadió cloruro de acetilo (7,1 ml, 0,1 moles) y la solución se agitó durante 75 min. Se disolvió ácido piperidina-4-carboxílico (150 mg, 1,16 mmoles) en la solución preparada (10 ml) y la reacción se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como su sal hidrocloreto. m/z (ES^+) = 144,12 [$M + H$] $^+$.

Preparación **79**: Éster *terc*-butílico del ácido 2-(*S*)-carbamoil-piperidina-1-carboxílico

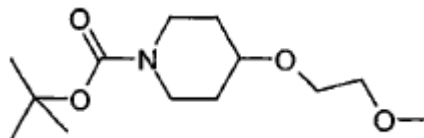


- A una solución de ácido N-Boc-L-pipecolinico (200 mg, 0,87 mmoles) en DMF (3,5 ml) se añadió TBTU (336 mg, 1,05 mmoles), cloruro de amonio (93 mg, 1,74 mmoles) y a continuación DIPEA (182 μ l, 1,05 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (2 x 30 ml) y agua (30 ml), y las fases orgánicas se reunieron antes de lavarlas con hidróxido de sodio 1M (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 30 ml). La solución orgánica se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_{H} (d_6 -DMSO): 7,23 (1H, s), 6,97 (1H, s), 4,56-4,39 (1H, br m), 3,43-3,74 (1H, d), 3,14-2,90 (1H, br m), 2,09-2,00 (1H, d), 1,63-1,47 (3H, m), 1,30-1,17 (2H, m).
- 10 Preparación **80**: Hidrocloruro de la amida del ácido (S)-piperidina-2-carboxílico



- Se preparó la amida del ácido piperidina-2-carboxílico de acuerdo con el método de Johnson *et al.*, (*J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2100-2104) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_{H} (CD_3OD): 3,87-3,75 (1H, m), 3,43-3,34 (1H, m), 3,09-2,96 (1H, br m), 2,31-2,16 (1H, m), 1,97-1,81 (2H, br m), 1,77-1,57 (3H, br m).
- 15

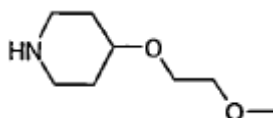
Preparación **81**: éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-metoxietoxi)piperidina-1-carboxílico



- A una solución de carboxilato de *tert*-butil-4-hidroxi-1-piperidina (300 mg, 1,49 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (168 μ l, 1,79 mmoles) seguido por yoduro de potasio (25 mg, 0,15 mmoles) e hidruro de sodio (83,5 mg, 2,09 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió el disolvente a vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1M (10 ml), NaOH 1M (10 ml) y a continuación salmuera (2 x 10 ml) antes de secarla (MgSO_4) y de eliminar el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (97:3) como el eluyente dio el compuesto del título como un aceite amarillo. δ_{H}
- 20
- 25

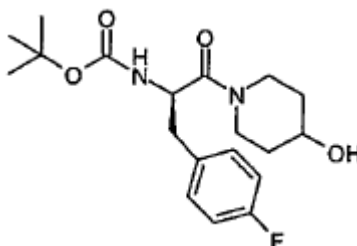
(CDCl₃): 3,89-3,77 (2H, m), 3,66 (2H, m), 2,57 (2H, m), 3,54-3,46 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,11-3,03 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m), 1,60-1,46 (11H, m).

Preparación **82**: Hidrocloruro de 4-(2-metoxietoxi)piperidina



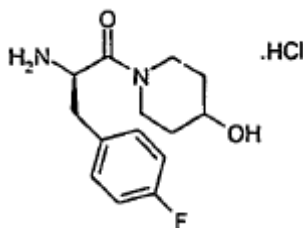
5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-metoxietoxi)-piperidina-1-carboxílico (**Preparación 81**, 114 mg, 0,44 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (550 µl, 2,20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo bruto se disolvió en agua (10 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y se concentró luego a vacío. La purificación por
10 trituración en acetato de etilo dio el compuesto del título como la sal hidrocloruro. δ_H (CD₃OD): 3,74-3,67 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,40-2,39 (7H, m), 2,11-1,96 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m).

Preparación **83**: Éster *terc*-butílico del ácido [1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbámico



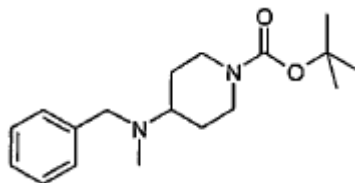
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 271** pero utilizando Boc-3-(4-fluorofenil)-(*R*)-alanina y 4-hidroxipiperidina. m/z (ES⁺) = 367,34 [M + H]⁺.

Preparación **84**: Hidrocloruro de 2-(*R*)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 20** a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1-(*R*)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbámico (**Preparación 83**). m/z (ES⁺): 267,20 [M + H]⁺.

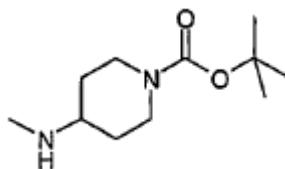
25 Preparación **85**: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(*N*-bencil-*N*-metilamino)piperidina-1-carboxílico



A una solución de *N*-bencilmetilamina (648 μ l, 5,02 mmoles) y 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona (500 mg, 2,51 mmoles) en THF (8 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (798 mg, 3,76 mmoles) seguido por ácido acético (144 μ l, 2,51 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 40 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml) y a continuación salmuera (2 x 20 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) como el eluyente para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

m/z (ES^+): 305,32 [$M + \text{H}$]⁺.

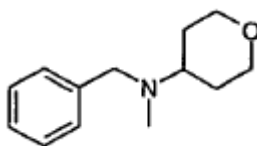
Preparación **86**: Éster *tert*-butílico del ácido 4-metilaminopiperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 23** a partir de éster-*tert*-butílico del ácido 4-(bencilmetilamino)piperidina-1-carboxílico (**Preparación 85**).

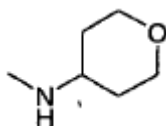
δ_{H} (CD_3OD): 4,13-4,03 (2H, m), 2,90-2,76 (2H, br m), 2,63-2,53 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,97-1,87 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,27-1,16 (2H, m).

Preparación **87**: Bencilmetil(tetrahidropiran-4-il)amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 85** a partir de *N*-bencilmetilamina y tetrahydro-4H-piran-4-ona. La purificación del material bruto por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (98:2) como eluyente dio el compuesto del título como un aceite amarillo. δ_{H} (CD_3OD): 7,50-7,40 (5H, m), 4,08 (2H, m), 4,06 (2H, s), 3,49-3,40 (2H, ddd), 3,23-3,14 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,03-1,97 (2H, m), 1,89-1,76 (2H, m).

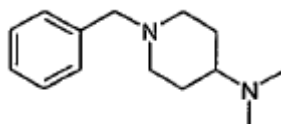
Preparación **88**: Hidrocloruro de metil(tetrahidropiran-4-il)amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 23** a partir de bencilmetil(tetrahidropiran-4-il)amina (**Preparación 87**). El material bruto se disolvió en metanol y se añadió gota a gota una solución de HCl 1M en éter para formar un precipitado. El producto se filtró y se lavó con éter para dar el compuesto del título en forma de la sal hidroc

5 cloruro como un sólido cristalino blanco. δ_H (CD₃OD): 4,11-4,00 (2H, m), 3,53-3,43 (2H, m), 3,37-3,27 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 1,74-1,60 (2H, m).

Preparación **89**: 1-Bencilpiperidin-4-il-dimetilamina

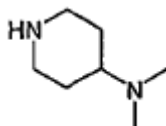


A una solución de 4-amino-1-bencilpiperidina (536 μ l, 2,63 mmoles) en ácido fórmico (8,5 ml) a 0°C se añadió solución de formaldehído (37%, 5,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa acuosa y se llevó a pH 12 con solución 2M de NaOH antes de extraerla con acetato de etilo (2 x 20 ml). La porción orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄) antes de eliminar el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. m/z (ES⁺) = 219,25 [M + H]⁺.

10

15

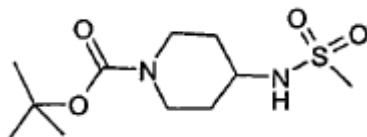
Preparación **90**: Dimetilpiperidin-4-il-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 23** a partir de 1-bencilpiperidin-4-il-dimetilamina (**Preparación 89**). δ_H (CD₃OD): 3,17-3,09 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,26 (1H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,49-1,29 (2H, m).

20

Preparación **91**: Éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfonilamino-piperidina-1-carboxílico



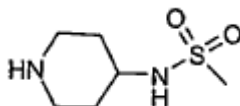
A una solución de 4-amino-1-Boc-piperidina (300 mg, 1,50 mmoles) en diclorometano (2,0 ml) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (348 μ l, 4,49 mmoles) en diclorometano (1 ml) seguido por una solución de piridina (485 μ l, 5,99 mmoles) en diclorometano (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió agua (10 ml), se separó la mezcla y la capa orgánica se lavó con HCl 1M (10 ml), solución de bicarbonato de sodio (10 ml), y a continuación salmuera (2 x 10 ml). La solución se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente para dar el compuesto del título como un polvo

25

30

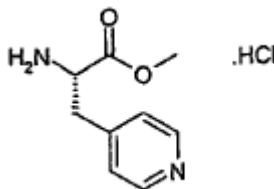
blanquecino. δ_H (CD₃OD): 4,46-4,40 (1H, m), 4,09-3,97 (2H, m), 3,53-3,40 (1H, m), 3,0 (3H, s), 2,93-2,81 (2H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,50-1,37 (2H, m).

Preparación **92**: N-Piperidin-4-il-metanosulfonamida



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 4-metanosulfonilaminopiperidina-1-carboxílico (**Preparación 91**) de acuerdo con la **Preparación 82** como un polvo blanquecino. δ_H (CD₃OD): 3,67-3,57 (1H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,19-3,10 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,26-2,17 (2H, m), 1,87-1,76 (2H, m).

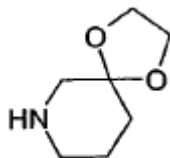
Preparación **93**: Hidrocloruro del éster metílico del ácido 2-(S)-amino-3-piridin-4-il-propiónico



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 78**, utilizando Boc-3-(4-piridil)-L-alanina como el ácido de partida. δ_H (CD₃OD): 8,90 (2H, br s), 8,16 (2H, br s), 4,73-4,60 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,73-3,50 (2H, m).

Preparación **94**: 1,4-Dioxa-7-aza-espiro[4,5-decano]

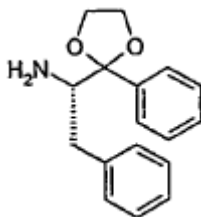


15

A una solución de 1-Boc-3-piperidona (700 mg, 3,51 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió etilenglicol (588 μ l, 10,54 mmoles) seguido por ácido p-toluenosulfónico hidratado (1,0 g, 5,27 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo utilizando un aparato Dean-Stark durante 7 h. Se añadió a la mezcla solución de NaHCO₃, y se eliminó la capa orgánica. La fase acuosa se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en THF. La filtración a través de celita y eliminación del disolvente a vacío dio el producto deseado como un aceite pardo claro. δ_H (CD₃OD): 3,99 (2H, s), 3,73-3,57 (2H, m), 3,63 (4H, m), 2,77 (1H, m), 2,73 (1H, m), 1,76 (2H, m).

20

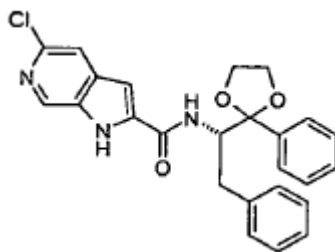
Preparación **95**: 2-fenil-1-(S)-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)etilamina



25

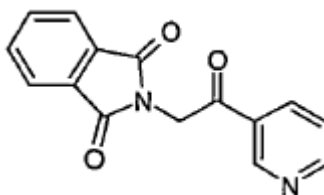
A una solución de 2-(S)-(N-terc-butoxicarbonil)-amino-1,3-difenil-1-propanona (250 mg, 0,768 mmoles) disponible comercialmente en tolueno (100 ml) se añadieron etilenglicol (1,0 ml, 17,9 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (262 mg, 1,38 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 h, eliminando el agua con un colector Dean-Stark. Después de enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó sucesivamente con solución diluida de hidróxido de sodio (1M, 2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl₃): 2,07 (2H, br s), 2,37 (1H, dd), 2,92 (1H, d), 3,36 (1H, m), 3,85-4,35 (4H, 3m), 7,14-7,59 (10H, m); m/z (ES⁺) = 270,20 [M + H]⁺; RT = 2,63 min.

Preparación **96**: Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-fenil-1-(S)-(2-fenil-[1,3-dioxolan-2-il)etil]amida



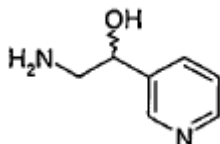
A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 88 mg, 0,403 mmoles) y 2-fenil-1-(S)-2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)etilamina (**Preparación 95**, 104 mg, 0,386 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron HOBt (65 mg, 0,424 mmoles), DIPEA (0,155 ml, 0,890 mmoles) y EDCI (90 mg, 0,469 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, se añadió la mezcla a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con ácido clorhídrico diluido (1M, 30 ml), solución acuosa diluida de hidróxido de sodio (1M, 30 ml) y salmuera (50 ml) seguida por secado (MgSO₄) dio, después de concentración, un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo: 50/50). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl₃): 2,73 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,84-4,22 (4H, 4m), 5,01 (1H, ddd), 6,37 (1H, d), 6,72 (1H, s), 7,05-7,62 (11H, 3m), 8,64 (1H, s), 10,48 (1H, s); m/z (ES⁺) = 448,24 [M + H]⁺; RT = 3,64 min.

Preparación **97**: 2-(2-Oxo-2-piridin-3-il-etil)isoindol-1,3-diona



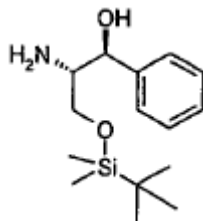
Una solución de bromometilpiridin-3-il-cetona (4,55 g, 16,2 mmoles) y ftalimida potásica (6,0 g, 32,4 mmoles) en DMF (50 ml) se agitó durante 3 días a t.a. antes de añadirla a salmuera diluida (500 ml, 1:1). La solución se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico diluido (1M) antes de lavarla con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se alcalinizó luego (pH 12) nuevamente la capa acuosa con solución de hidróxido de sodio (2M) y se extrajo con DCM (4 x 200 ml). Los extractos se reunieron y se secaron (MgSO₄) antes de concentrarlos a vacío. La recristalización en metanol (2 x) permitió eliminar la ftalimida cristalina y enriquecer el compuesto del título en las aguas madres. El producto bruto se utilizó en la **Preparación 98** sin purificación ulterior. δ_{H} (d₆-DMSO): 5,33 (2H, s), 7,64 (1H, dd), 7,92-7,97 (4H, 2m), 8,43 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,28 (1H, s); m/z (ES⁺) = 308,13 [M + MeCN + H]⁺; RT = 2,39 min.

Preparación 98: 2-amino-1-piridin-3-iletanol



A una solución de 2-(2-oxo-2-piridin-3-iletil)isoindol-1,3-diona (**Preparación 97**, 5,0 g, ~19,0 mmoles) en isopropanol acuoso (210 ml, agua/IPA: 1/6) se añadió borohidruro de sodio (10,2 g, 270 mmoles) en dos porciones. La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h antes de ser acidificada cuidadosamente (pH 2) con ácido clorhídrico diluido (1M). Después de eliminación del disolvente, el residuo se recogió en agua destilada (100 ml) y se pasó por una columna llena con resina cambiadora de iones (Amberlite IR 120, forma H⁺, 300 g, eluyente: 500 ml de agua y luego 1 l de solución acuosa de amoníaco 2M). La concentración de las fracciones alcalinas dio el compuesto del título como un aceite amarillo. δ_{H} (d₆-DMSO): 2,74-2,85 (2H, m), 4,66 (1H, m), 5,15 (3H, br s), 7,36 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 8,46 (1H, m), 8,56 (1H, m); m/z (ES⁺) = 139,11 [M + H]⁺; RT = 0,21 min.

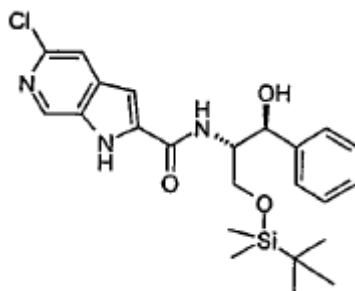
Preparación 99: 2-(S)-amino-3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1-(S)-fenilpropan-1-ol



A una solución de (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (2,07 g, 12,4 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron imidazol (1,0 g, 14,7 mmoles) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,30 g, 15,3 mmoles). Después de agitar durante 12 h, la mezcla se añadió a salmuera diluida (15 t.a. 0 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 30 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (30 ml) y secado (MgSO₄) dio, después de concentración, un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyen-

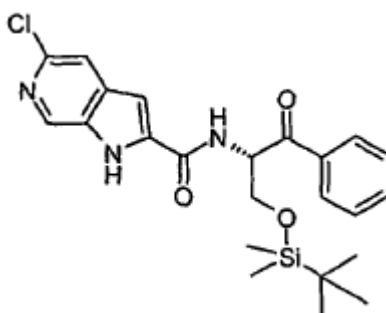
te: acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo como aceite incoloro. δ_H ($CDCl_3$): 0,24, 0,26 (6H, 2s), 1,12 (9H, s), 2,50-2,78 (3H, br s), 3,16 (1H, ddd), 3,78 (1H, dd), 3,85 (1H, dd), 4,84 (1H, d), 7,49-7,55 (5H, m); m/z (ES^+) = 282,32 [$M + H$] $^+$; RT = 2,87min

Preparación **100**: Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-(S)-hidroxi-2-feniletil]amida



A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 520 mg, 2,65 mmoles) y 2-amino-3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1-fenilpropan-1-ol (**Preparación 99**, 780 mg, 2,77 mmoles) en DMF (15 ml) se añadieron HOBt (411 mg, 2,68 mmoles), DIPEA (0,96 ml, 5,51 mmoles) y EDCI (589 mg, 3,07 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, la mezcla se añadió a salmuera diluida (150 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 50 ml), lavado de los extractos reunidos con ácido clorhídrico diluido (1M, 50 ml), solución acuosa diluida de hidróxido de sodio (1M, 50 ml) y salmuera (50 ml) seguida por secado ($MgSO_4$) dio, después de concentración, un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo: 50/50). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. δ_H (CD_3OD): 0,00, 0,01 (6H, 2s), 0,84 (9H, s), 3,60 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 4,33 (1H, ddd), 4,98 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,12-7,37 (5H, 3m), 7,60 (1H, s), 8,49 (1H, s); m/z (ES^+) = 460,36 [$M + H$] $^+$; RT = 4,16 min.

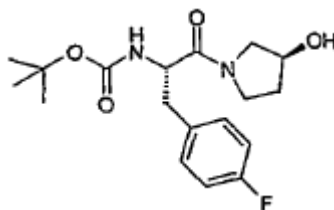
Preparación **101**: Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-oxo-2-feniletil]amida



A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-(S)-hidroxi-2-feniletil]amida (**Preparación 100**, 304 mg, 0,661 mmoles) en DCM seco (10 ml) se añadió peryodinano Dess-Martin (342 mg, 0,806 mmoles). Después de agitar durante 3 h a la temperatura ambiente, se añadió solución alcalina de

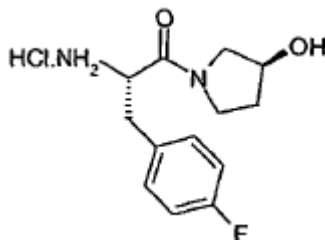
tiosulfato de sodio (5,4 g de Na₂SO₃ disueltos en 20 ml de solución saturada de NaHCO₃) y la emulsión se agitó enérgicamente durante 30 min adicionales. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo: 50/50), para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES⁺) = 458,34 [M + H]⁺; RT = 4,32 min.

Preparación **102**: Éster *terc*-butílico del ácido [1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(3-(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-carbámico



A una solución agitada de (*S*)-*N*-Boc-4-fluorofenilalanina (5,08 g, 17,9 mmoles) y (*S*)-3-hidroxipirrolidina (1,05 ml, 19,7 mmoles) en DMF anhidra (200 ml) se añadieron DIPEA (6,87 ml, 39,5 mmoles) y HOBt.H₂O (3,02 g, 19,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente, se añadió luego EDCI (4,13 g, 21,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h a ta. Se eliminaron las materias volátiles a vacío y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 3 x 50 ml), salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía flash (SiO₂, metanol/diclorometano, 1:19, v/v) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro que se convirtió en un sólido blanco al dejarlo en reposo. m/z (ES⁺): 353 [M + H]⁺; RT = 3,17 min.

Preparación **103**: 2-(*S*)-Amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3H(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona, hidrocloreuro

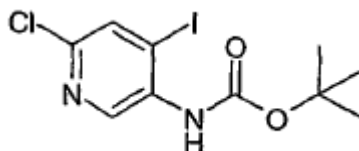


A una solución de éster (**Preparación 102**, 5,25 g, 14,9 mmoles) en metanol (anhidro, 30 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (7,64 ml, 30,6 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 18 h a t.a. y luego se eliminaron los disolventes a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con agua (2 x 50 ml). Los extractos acuosos reunidos se lavaron una

sola vez con acetato de etilo (30 ml), y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron luego a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca. δ_H (CD₃OD): 1,47-1,62 (0,5H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 1,83-1,96 (0,5H, m), 2,72-2,87 (1H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,30- 3,62 (2H, m), 4,14-4,39 (2H, m), 6,91-7,08 (2H, m), 7,22 (2H, dd).

5

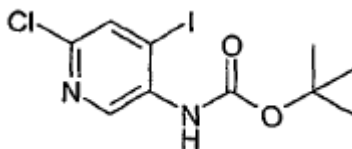
Preparación **104**: Éster *tert*-butílico del ácido (6-cloropiridin-3-il)carbámico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito por Dinnell *et al.* (US 2002/0022624 A1). δ_H (CDCl₃): 1,52 (9H, s), 6,52 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,23 (1H, d).

10

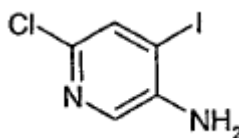
Preparación **105**: Éster *tert*-butílico del ácido (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbámico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito por Dinnell *et al.* (US 2002/0022624 A1) a partir del compuesto de la **Preparación 104**. δ_H (CDCl₃): 1,54 (9H, s), 6,72 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,93 (1H, s).

15

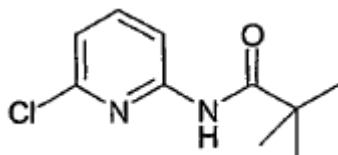
Preparación **106**: 6-Cloro-4-yodopiridin-3-ilamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito por Dinnell *et al.* (US 2002/0022624 A1) a partir del compuesto de la **Preparación 105**. δ_H (CDCl₃): 4,12 (2H, br s), 7,60 (1H, s), 7,79 (1H, s).

20

Preparación **107**: N-(6-Cloropiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida.

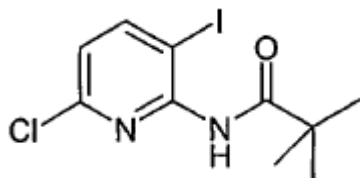


A una solución de 2-amino-6-cloropiridina (3,0 g, 23,3 mmoles) en diclorometano (45 ml) bajo argón se añadió trietilamina (4,10 ml, 29,2 mmoles) y la reacción se enfrió a 0°C (baño de hielo). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de trimetilacetilo (3,16 ml, 25,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) durante 20 min antes de agitar durante 30 min a

25

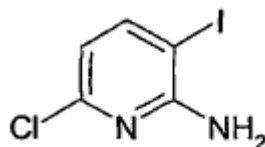
0°C. La reacción se llevó a t.a. y se agitó durante 5 horas más, después de lo cual se añadió agua (30 ml). Se separaron las fases orgánicas y se lavaron con solución de Na₂CO₃ (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) dio el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 213,04 [M + H]⁺.

5 Preparación **108**: N-(6-Cloro-3-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida.



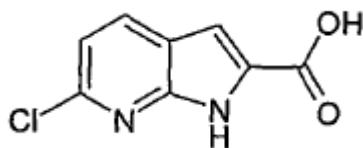
A una solución seca de N-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (**Preparación 107**, 8,0 g, 37,6 mmoles) en THF (120 ml), enfriada a -78°C se añadió gota a gota una solución de *tert*-butil-litio en pentano (1,7M, 48,7 ml, 82,8 mmoles), durante 40 min. La reacción se agitó a -78°C durante 3 h antes de añadir una solución de yodo (11,46 g, 45,1 mmoles) en THF (40 ml) gota a gota. La mezcla se llevó a t.a. y se agitó durante 16 h. Se añadió a la reacción HCl 2M (30 ml), y después de 30 min se eliminó a vacío el disolvente. El material bruto se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). Se separaron las fases orgánicas y se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 10% (4 x100 ml), a continuación con solución de NaHCO₃ (2 x 100 ml), se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 338,93 [M + H]⁺.

Preparación **109**: 6-Cloro-3-yodopiridin-2-ilamina.



20 Una suspensión de N-(6-cloro-3-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (**Preparación 108**, 5,0 g, 14,8 mmoles) en HCl 1M se calentó a reflujo durante 4,5 h. La reacción se enfrió a t.a. y se extrajo luego con dietil-éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución de Na₂CO₃ (2 x 50 ml) antes de secarlas (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 7,76 (1H, d), 6,46 (1H, d), 5,43-5,20 (2H, br s).

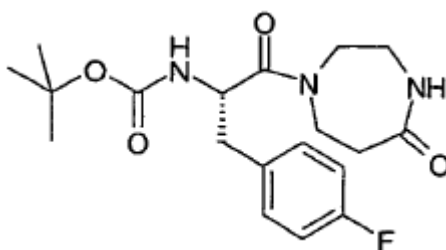
Preparación **110**: Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico.



A una solución seca de 6-cloro-3-yodo-piridin-2-ilamina (**Preparación 109**, 2,80 g, 11,0 mmoles) en DMF (80 ml) bajo argón se añadieron ácido pirúvico (2,29 ml, 33,0 mmoles)

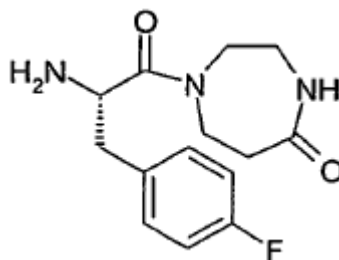
les), DABCO (3,70 g, 33,0 mmoles) y a continuación acetato de paladio(II) (124 mg, 0,55 mmoles) y la mezcla se purgó con argón durante 20 min. La reacción se calentó a 105°C (temperatura de baño) durante 3 h antes de dejarla enfriar a ta. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se repartió a continuación entre acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 x 75 ml) antes de extraerla en NaOH 2M (2 x 75 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 2M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió en agua y el filtrado se eliminó para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 196,91 [M + H]⁺, RT = 3,07 min.

- 10 Preparación **111**: Éster *tert*-butílico del ácido [1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(5-oxo-[1,4]diazepam-1-il)etil]carbámico



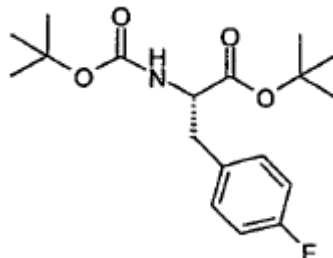
- 15 Se añadieron DIPEA (2,08 ml, 11,95 mmoles), BOC-L-fenilalanina (1,128 g, 3,98 mmoles) y HOBt (592 mg, 4,38 mmoles) a una solución de [1,4]diazepam-1-ona (500 mg, 4,38 mmoles) en DMF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió EDCI (992 mg, 5,18 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h antes de eliminar el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 380,00 [M + H]⁺.

Preparación **112**: 1-(S)-[2-Amino-3-(4-fluorofenil)propionil][1,4]diazepam-5-ona



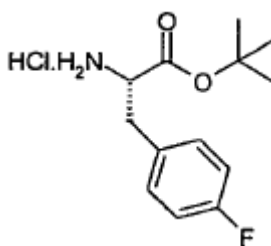
- 20 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(5-oxo-[1,4]diazepam-1-il)etil]carbámico (**Preparación 111**, 1,23 g, 3,24 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (6,48 ml, 25,9 mmoles) y la reacción se agitó durante 3,5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se recogió luego en agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml), y se eliminó luego el agua a vacío para proporcionar el compuesto del título como su sal hidrocloreto. m/z (ES⁺) = 279,95 [M + H]⁺.

Preparación **113**: Éster *terc*-butílico del ácido 2-(*S*)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)propiónico



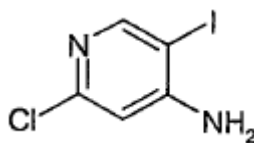
A una solución agitada de (*S*)-*N*-Boc-4-fluorofenilalanina (2,83 g, 10,0 mmoles),
 5 DMAP (0,12 g, 1,0 mmoles) en DCM (20 ml) y 2-metil-2-propanol (1,05 ml, 11,0 mmoles), se
 añadió DCC (2,27 g, 11,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se
 filtró la mezcla de reacción y se lavó varias veces con DCM. El filtrado se concentró a vacío
 y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:isohexano (1:4) para dar
 el compuesto del título. δ_{H} (CDCl₃): 1,39 (9H, s), 1,41 (9H, s), 3,01 (2H, m), 4,41 (1H, m),
 10 4,98 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,02 (2H, m).

Preparación **114**: Hidrocloruro del éster *terc*-butílico del ácido 2-(*S*)-amino-3-(4-fluorofenil)propiónico



Una solución agitada de acetato de etilo (10 ml) y metanol (0,60 ml, 14,7 mmoles)
 15 se enfrió a 0°C en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,05 ml,
 14,7 mmoles), y la solución se calentó a t.a. y se agitó durante 30 min. Se añadió éster *terc*-
 butílico del ácido 2-(*S*)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)propiónico (**Preparación**
113, 1 g, 2,95 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. Se filtró la mez-
 cla de reacción, se lavó varias veces con dietil-éter y se secó a vacío para dar el compuesto
 20 del título. δ_{H} (DMSO): 1,30 (9H, s), 3,01 (1H, dd), 3,20 (1H, dd), 4,08 (1H, m), 7,15 (2H, m),
 7,32 (2H, m), 8,64 (3H, br s).

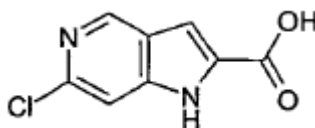
Preparación **115**: 2-Cloro-5-yodopiridin-4-ilamina



Se añadieron sulfato de plata (7,1 g, 22,8 mmoles) y 4-amino-2-cloropiridina (4,06 g,
 25 31,6 mmoles) a una solución de yodo (5,65 g, 22,3 mmoles) en etanol (100 ml) y la mezcla

de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. Se filtró la suspensión de color amarillo brillante, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre solución saturada de Na₂CO₃ (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Después de separación, la capa orgánica se lavó con solución de Na₂S₂O₃ (50 ml, 25%) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isohexano/acetato de etilo (3:1 a 2,5:1) para dar el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 4,81 (2H, br s), 6,63 (1H, s), 8,38 (1H, s); m/z (ES⁺) = 254,86 [M + H]⁺; RT = 2,51 min.

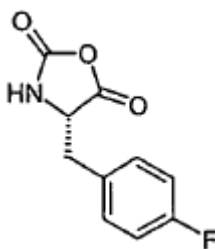
Preparación **116**: Ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico



Se añadió ácido pirúvico (0,86 ml, 12,4 mmoles) a una solución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamina (**Preparación 115**, 1,05 mg, 4,13 mmoles), acetato de paladio (56 mg, 0,25 mmoles) y DABCO (1,39 g, 12,4 mmoles) en DMF anhidra (30 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min, y se calentó luego a 145°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se recogió en agua (200 ml). La suspensión se alcalinizó (pH 9-10) con solución diluida de NaOH (1M) y se filtró a través de celita. Después de lavado del filtrado con acetato de etilo (50 ml) y éter (50 ml) se ajustó el pH a 3 con solución diluida de HCl (1M). La extracción con acetato de etilo (5 x 50 ml), secado de los extractos reunidos (MgSO₄) y concentración dieron el compuesto del título.

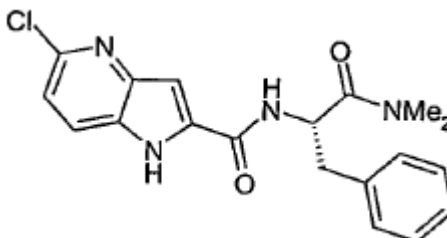
δ_H (d₆-DMSO): 7,24 (1H, s), 7,42 (1H, s), 8,80 (1H, s); m/z (ES⁻) = 195,02 (M - H)⁻; RT = 2,36 min.

Preparación **117**: 4(S)-(4-Fluorobencil)oxazolidina-2,5-diona



A una solución de ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)propiónico (1,5 g, 5,29 mmoles) en acetato de etilo (100 ml) en atmósfera de argón se añadió trifosgeno (628 mg, 2,12 mmoles). Se añadió a la solución trietilamina (0,8 ml, 5,76 mmoles), durante 1 minuto, y la reacción se agitó durante 72 h a ta. Se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a vacío para dar un residuo aceitoso. El material bruto se cristalizó en diclorometano y éter de petróleo fríos para dar el compuesto del título. δ_H (CD₃OD): 7,20 (2H, m), 7,10 (2H, m), 5,86 (1H, s, (NH)), 4,58 (1H, s), 3,33-3,23 (2H, m), 3,11-3,00 (1H, m).

EJEMPLO 1

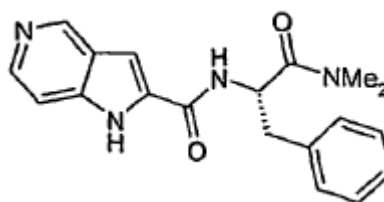
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(*S*)-feniletil)amida

5

A una solución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 6**, 36 mg, 0,18 mmoles) en DMF (4 ml, anhidra), se añadieron hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 46 mg, 0,20 mmoles), DIPEA (105 μ l, 6,0 mmoles) y HOBt (25 mg, 0,18 mmoles) sucesivamente. La solución se agitó durante 5 min antes de la adición de EDCI (42 mg, 0,22 mmoles) en una sola porción. La solución resultante se agitó durante 16 h a t.a. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron a continuación con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía flash en columna eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) dio un aceite anaranjado que se trituró con dietil-éter/hexano para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. δ H (CDCl₃): 2,71 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,05-3,21 (2H, m), 5,28- 5,39 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,17-7,36 (6H, m), 7,69 (1H, d, 9,23Hz), 9,27 (1H, s); m/z (ES⁺) = 371,15 [*M* + H]⁺; RT = 3,28 min.

20

EJEMPLO 2

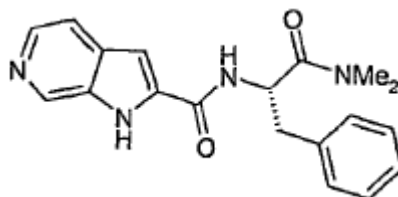
Ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2(*S*)-feniletil)amida

A una solución de ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 12**, 100 mg, 0,62 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloreto de 2(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 141 mg, 0,62 mmoles), HOBt (83 mg, 0,62 mmoles) y DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmoles). Después de 30 min, se añadió EDCI (154 mg, 0,80 mmoles) y la mezcla se agitó a t.a. durante 72 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica reunida se secó

25

(MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol/diclorometano (6:94) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (CD₃OD): 3,06-3,19 (2H, m), 4,83 (6H, s), 5,27 (1H, t), 7,20-7,32 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,45 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,87 (1H, s); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺.

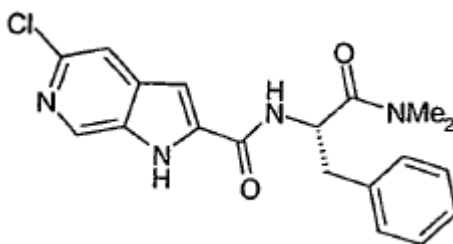
5

EJEMPLO 3Ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoi-2(S)-feniletil)amida

A una solución de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 15**, 100 mg, 0,62 mmoles) en DMF (15 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 141 mg, 0,62 mmoles), HOBt (83 mg, 0,62 mmoles) y DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmoles). La reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, seguido por adición de EDCI (154 mg, 0,80 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante 72 h y se repartió luego entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se concentraron a vacío y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 2,88 (6H, s), 3,07-3,20 (2H, m), 5,28 (1H, t), 7,20 (1H, s), 7,22-7,31 (5H, m), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,76 (1H, s); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺.

10

15

EJEMPLO 4Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoi-2(S)-feniletil)amida

20

25

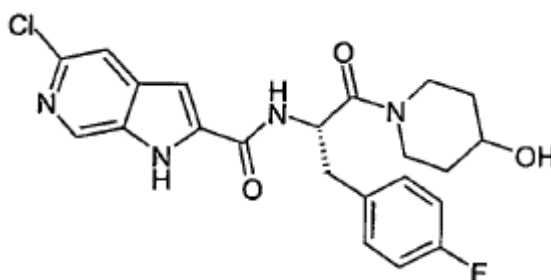
A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 100 mg, 0,51 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloreuro de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 116 mg, 0,51 mmoles), HOBt (69 mg, 0,51 mmoles) y DIPEA (0,18 ml, 1,02 mmoles). Después de 15 min, se añadió EDCI (127 mg, 0,66 mmoles) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del

título como un sólido beige. δ_H (CD₃OD): 2,89 (6H, s), 3,05-3,19 (2H, m), 5,27 (1H, t), 7,16 (1H, s), 7,20-7,32 (5H, m), 7,67 (1H, s), 8,56 (1H, s); m/z (ES⁺) = 371 [M + H]⁺.

EJEMPLO 5

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida

5



Ruta A: A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 228**, 1,4 g, 3,87 mmoles) en DMF (35 ml) se añadió HATU (1,77 g, 4,74 mmoles) y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 4-hidroxipiperidina (0,43 g, 4,26 mmoles), seguida por DIPEA (0,8 ml, 4,64 mmoles), y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con bicarbonato de sodio (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 96:4 diclorometano/metanol) dio el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 445,15 [M + H]⁺; RT = 3,24 min.

Ruta B: Se preparó el compuesto del título como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) e hidrocloreto de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 20**). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_H (CD₃OD): 1,08-1,19 (0,5H, m), 1,29-1,51 (1,5H, m), 1,54-1,62 (0,5H, m), 1,73-1,84 (1,5H, m), 3,06-3,36 (4H, m), 3,67-3,95 (2,5H, m), 4,03-4,10 (0,5H, m), 5,32 (1H, t), 6,97-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,26-7,33 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES⁺) = 445 [M + H]⁺; RT = 327 min.

EJEMPLO 6

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-bencil-3-(cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2(R)-hidroxi-3-oxopropil]amida

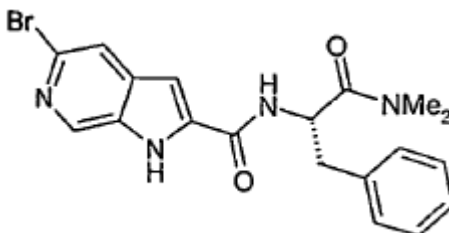
A una solución de ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(R)-hidroxi-4-fenilbutírico (**EJEMPLO 44**, 50 mg, 0,13 mmoles) *cis*-3,4-dihidroxipirrolidina (**Preparación 23**, 15 mg, 0,15 mmoles) y HOBt (27 mg, 0,20 mmoles) en DMF (5 ml), se añadió DIPEA (47 μ l, 0,27 mmoles). Después de agitar durante 5 min, se añadió EDCI (28 mg, 0,15 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 72 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones

30

orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:9) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = 459 [$M + \text{H}$] $^+$. RT = 3,07 min.

EJEMPLO 7

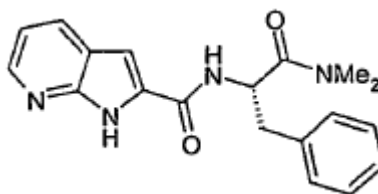
5 Ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida



A una solución de ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 27**, 50 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml), se añadieron hidrocloreto de 2-(S)-amino-
 10 *N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 52 mg, 0,23 mmoles), HOBt (31 mg, 0,23 mmoles) y DIPEA (72 μl), 0,41 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (44 mg, 0,23 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) para dar el compuesto
 15 del título como un sólido blanquecino. δ_{H} (CD_3OD): 2,88 (6H, s), 3,06-3,18 (2H, m), 5,27 (1H, t), 7,13 (1H, s), 7,19-7,29 (5H, m), 7,80 (1H, s), 8,53 (1H, s); m/z (ES^+) = 415 [$M + \text{H}$] $^+$.

EJEMPLO 8

Ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida



20

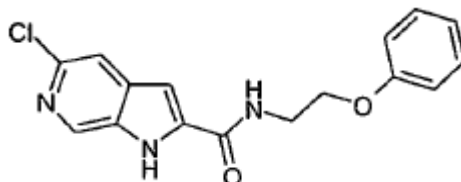
Se añadió trietilamina (82 μl , 0,59 mmoles) a hidrocloreto de 2-(S)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 117 mg, 0,51 mmoles) en DCM (5 ml) a t.a. bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 28**, 75 mg, 0,51 mmoles) seguido por HOBt (102 mg, 0,765 mmoles) y luego EDCI (98 mg, 0,51 mmoles). Se dejó luego calentar la mezcla de reacción a t.a., se agitó durante 4 días y se diluyó después con acetato de etilo (25 ml), se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 2 x 25 ml), ácido clorhídrico acuoso (2N, 2 x 25 ml), y se secó (MgSO_4). La solución orgánica se concentró a vacío para dar una espuma beige que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano (2:98)

25

para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃): 2,74 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,17 (2H, m), 5,41 (1H, dd), 6,90 (1H, s), 7,08-7,48 (7H, m), 7,98 (1H, d), 8,55 (1H, d); m/z (ES⁺) = 337,2 [M + H]⁺, RT = 1,38 min.

EJEMPLO 9

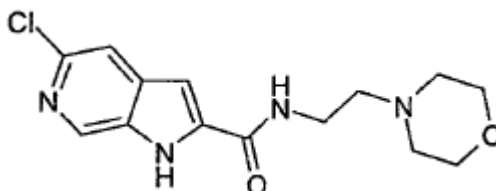
5 Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-fenoxietil)amida



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-fenoxietilamina. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 3,79 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,88-6,97 (3H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (2H, t), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 316 [M + H]⁺.

EJEMPLO 10

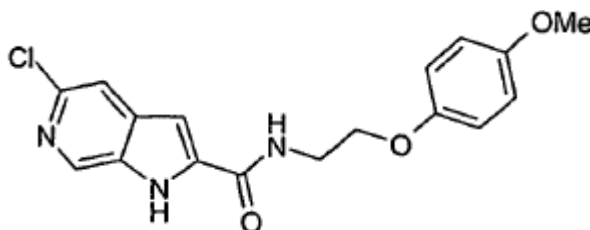
15 Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-morfolino-4-ilet)amida



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-morfolino-4-iletilamina. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 2,54-2,60 (4H, m), 2,64 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,69-3,73 (4H, m), 7,05 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 309 [M + H]⁺.

EJEMPLO 11

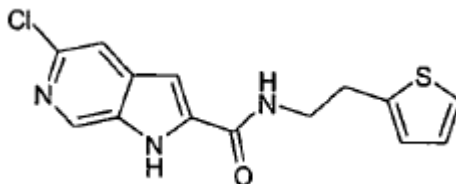
25 Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-metoxifenoxi)etil]amida



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-(4-

metoxifenoxi)etilamina. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 3,71 (3H, s), 3,77 (2H, t), 4,12 (2H, t), 6,81-6,91 (4H, m), 7,09 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 346 [M + H]⁺.

5

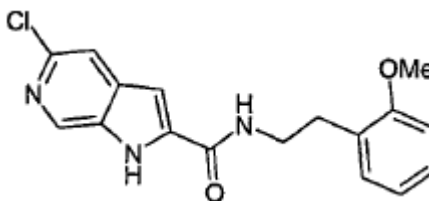
EJEMPLO 12Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-tiofen-2-ilet)amida

El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-tiofen-2-iletamina. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 3,16 (2H, t), 3,65 (2H, t), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,66 (1H, s), 8,57 (1H, s); m/z (ES⁺) = 306 [M + H]⁺.

10

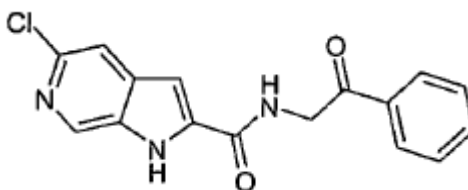
EJEMPLO 13

15

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(2-metoxifenil)etil]amida

El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-(2-metoxifenil)etilamina. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 2,94 (2H, t), 3,59 (2H, t), 3,78 (3H, s), 6,84 (1H, t), 6,89 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,12-7,18 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES⁺) = 330 [M + H]⁺.

20

EJEMPLO 14Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-oxo-2-fenilet)amida

25

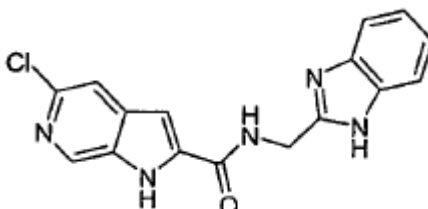
Se preparó el compuesto del título como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-oxo-2-

feniletilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. m/z (ES^+) = 314 [$M + H$] $^+$; RT = 3,30 min.

EJEMPLO 15

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)amida

5

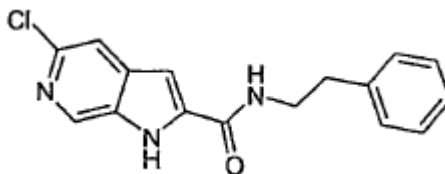


El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-oxo-2-feniletilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. m/z (ES^+) = 326 [$M + H$] $^+$; RT = 2,66 min.

10

EJEMPLO 16

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-fenetilamida



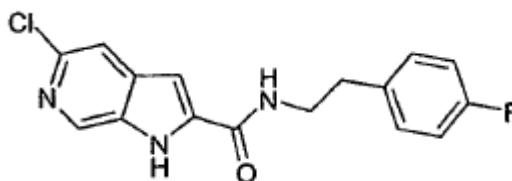
El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y fenetilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. δ_H (CD_3OD): 2,94 (2H, t), 3,63 (2H, t), 7,00 (1H, s), 7,15-7,30 (5H, m), 7,64 (1H, s), 8,57 (1H, s); m/z (ES^+) = 300 [$M + H$] $^+$.

15

EJEMPLO 17

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-fluorofenil)etil]amida

20

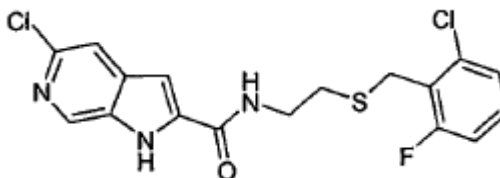


El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 4-fluorofenetilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. δ_H (CD_3OD): 2,93 (2H, t), 3,60 (2H, t), 6,97-7,04 (3H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,56 (1H, s); m/z (ES^+) = 318 [$M + H$] $^+$.

25

EJEMPLO 18

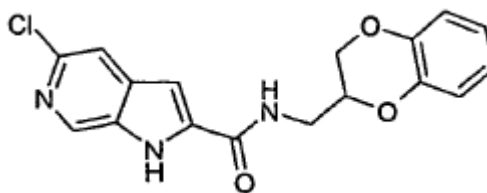
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(2-cloro-6-fluorobencilsulfanil)etil]amida



5 El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-(2-cloro-6-fluorobencilsulfanil)etilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_{H} (CD₃OD): 2,82 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,95 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 10 398 [M + H]⁺.

EJEMPLO 19

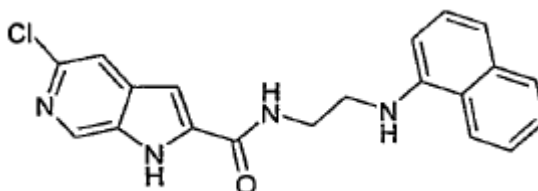
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)amida



15 El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_{H} (CD₃OD): 3,69-3,73 (2H, m), 3,97-4,03 (1H, m), 4,32-4,42 (2H, m), 6,77-6,88 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,58 20 (1H, s); m/z (ES⁺) = 344 [M + H]⁺.

EJEMPLO 20

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(naftalen-1-ilamino)etil]amida

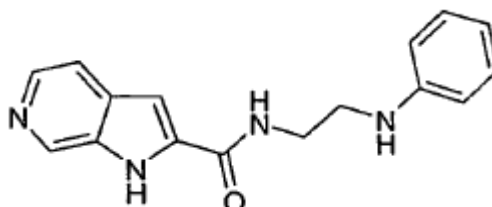


25 El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-(naftalen-1-ilamino)etilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el

compuesto del título como un sólido pardo. δ_H (CD₃OD): 3,55 (2H, t), 3,80 (2H, t), 6,68 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,36-7,42 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,70- 7,74 (1H, m), 7,98-8,02 (1H, m), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 365 [M + H]⁺.

EJEMPLO 21

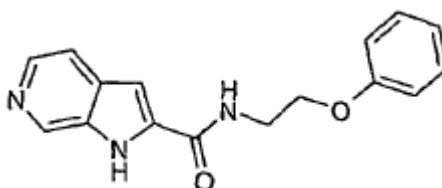
5 Ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-fenilaminoetil)amida



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 15**) y 2-fenilaminoetilamina para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_H (CD₃OD): 3,37 (2H, t), 3,63 (2H, t), 6,61 (1H, t), 6,69 (2H, d), 7,08-7,13 (2H, m), 7,64 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES⁺) = 281 [M + H]⁺.

EJEMPLO 22

Ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-fenoxietil)amida

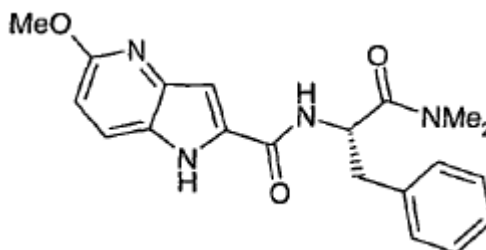


15 El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 15**) y 2-fenoxietilamina para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_H (CD₃OD): 3,81 (2H, t), 4,18 (2H, t), 6,89-6,97 (3H, m), 7,14 (1H, s), 7,26 (2H, t), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES⁺) = 282 [M + H]⁺.

20

EJEMPLO 23

Ácido 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico-(1-dimetilcarbamoi-2-(S)-feniletil)amida

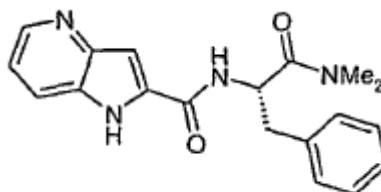


A una solución de ácido 5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 16**, 50 mg, 0,26 mmoles) en DMF (3 ml), se añadió DIPEA (100 μ l, 0,57 mmoles), HOBt (35 mg, 0,26 mmoles) y EDCI (60 mg, 0,31 mmoles) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 65 mg, 0,29 mmoles) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a t.a. , y se añadieron a continuación agua (15 ml) y diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó enérgicamente durante 10 min y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO₂, acetato de etilo/isohehexano, 1:1) dio un aceite amarillo. La trituración con agua seguida por filtración y secado dio el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (CD₃OD): 2,88 (6H, 2 x s), 3,12 (2H, m), 3,94 (3H, s), 5,26 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,25 (5H, m), 7,74 (1H, d); m/z (ES⁺) = 367 [M + H]⁺; RT = 3,20 min.

15

EJEMPLO 24

Ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilaminocarboxil-2-(*S*)-feniletil)amida

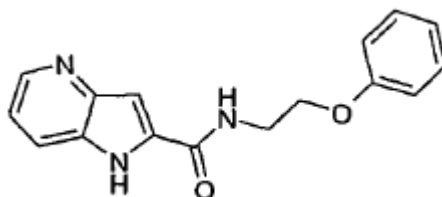


Se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 32**) e hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 78 mg, 0,34 mmoles). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco. δ_H (d6 DMSO): 2,82 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,03 (2H, m), 5,12 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,32 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,93 (1H, d); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺; RT = 3,10 min.

25

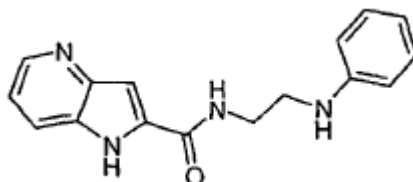
EJEMPLO 25

Ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico-(2-fenoxietil)amida

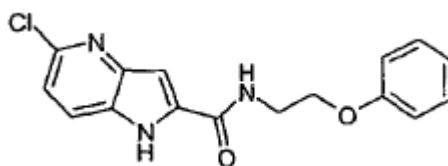


A una solución de ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 32**, 50 mg, 0,31 mmoles) en DMF (5 ml), se añadieron 2-fenoxietilamina (44 μ l, 0,34 mmoles),

DIPEA (118 μ l, 0,68 mmoles) y HOBt (42 mg, 0,31 mmoles) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de EDCI (42 mg, 0,22 mmoles) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó durante 20 h a t.a. y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite. La trituración con dietil-éter/isohexano y recogida por filtración dieron, después de secado al aire, el compuesto del título como un sólido de color crema. δ_{H} (d_6 -DMSO): 3,48 (2H, m), 4,14 (2H, t), 6,94 (3H, m), 7,17 (1H, dd), 7,28 (3H, m), 7,77 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,86 (1H, t); m/z (ES^+): 282 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,60 min.

EJEMPLO 26Ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico-(2-fenilaminoetil-metil)amida

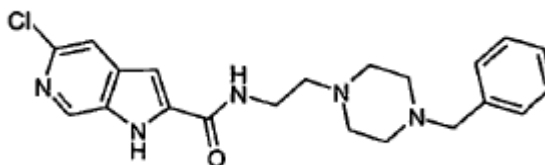
Se preparó el compuesto del título como se reseña en el **EJEMPLO 25** excepto que se utilizó *N*-feniletildiamina (44 μ l, 0,34 mmoles) en lugar de 2-fenoxietilamina. El compuesto del título se aisló como un sólido de color crema. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,23 (2H, m), 3,37 (2H, m), 5,70 (1H, t), 6,52 (1H, t), 6,63 (2H, dd), 7,07 (2H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,22 (1H, s), 7,77 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,73 (1H, t); m/z (ES^+) = 281 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,36 min.

EJEMPLO 27Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico-(2-fenoxietil)amida

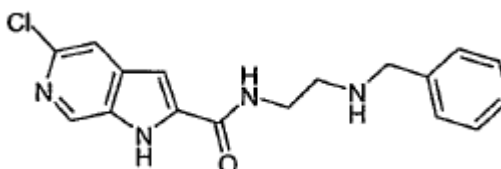
El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 6**) y 2-fenoxietilamina. Una vez completada la reacción, la mezcla se repartió entre agua y diclorometano en una frita hidrófoba, lavando con diclorometano. El filtrado orgánico se concentró a vacío y se trituró luego con diclorometano/metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,68 (2H, m), 4,13 (2H, m), 6,94 (3H, m), 7,25 (4H, m), 7,83 (1H, d), 8,95 (1H, t), 12,09 (1H, s), m/z (ES) = 316 [$M + \text{H}$]; RT = 3,45 min.

EJEMPLO 28Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-((4-bencilpiperazin-1-il)etil)amida

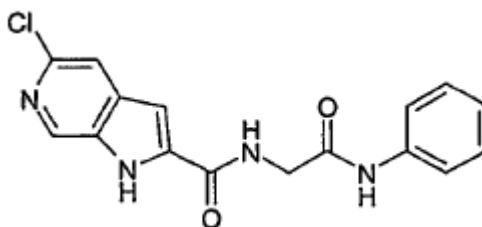
30



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 4-bencilpiperazin-1-etilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. m/z (ES^+) = 398 [$M + H$] $^+$; RT = 2,75 min.

EJEMPLO 29Ácido-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(2-bencilaminoetil)amida

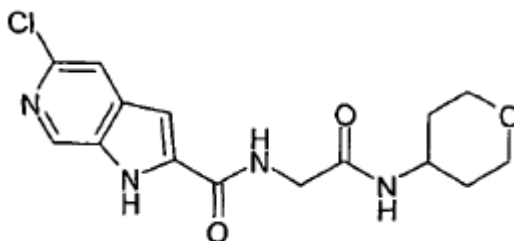
El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 1** a partir de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y 2-bencilaminoetilamina. El producto se purificó por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. m/z (ES^+) = 329 [$M + H$] $^+$; RT = 2,75 min.

EJEMPLO 30Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-fenilcarbamoilmetilamida

A una solución de ácido [(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]acético (**EJEMPLO 40**, 30 mg, 0,12 mmoles) en DMF (2 ml) se añadieron anilina (12 μ l, 0,13 mmoles), HOBt (16 mg, 0,12 mmoles) y DIPEA (41 μ l, 0,24 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (29 mg, 0,15 mmoles), y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. m/z (ES^+) = 329 [$M + H$] $^+$; RT = 3,17 min.

25

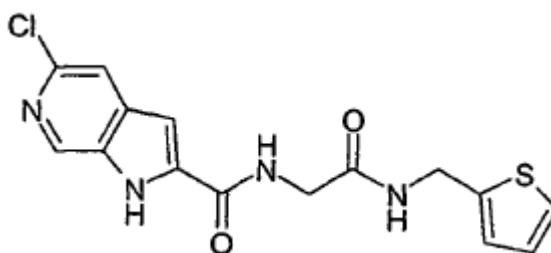
EJEMPLO 31Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)metil]amida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **EJEMPLO 30** excepto que se utilizó 4-aminotetrahidropirano en lugar de anilina. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se dejó en reposo durante 16 horas más. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺; RT = 2,72 min.

EJEMPLO 32

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[(tiefen-2-ilmetil)carbamoil]metil}amida



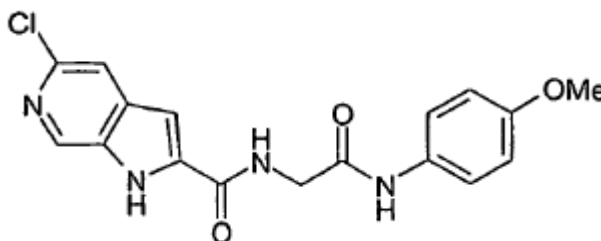
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 30** excepto que se utilizó 2-aminometiltiofeno en lugar de anilina. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES⁺) = 349 [M + H]⁺; RT = 3,07 min.

15

EJEMPLO 33

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[(4-metoxifenilcarbamoil)metil]amida

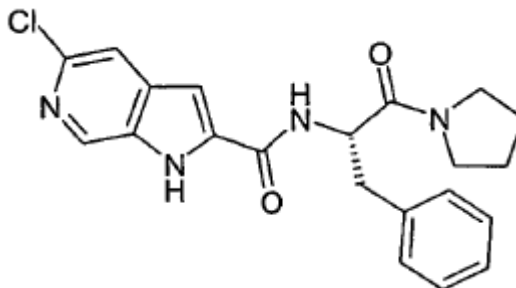


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 30** excepto que se utilizó *p*-anisidina en lugar de anilina. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige. m/z (ES⁺) = 359 [M + H]⁺; RT = 3,22 min.

EJEMPLO 34

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-(*S*)-bencil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)amida

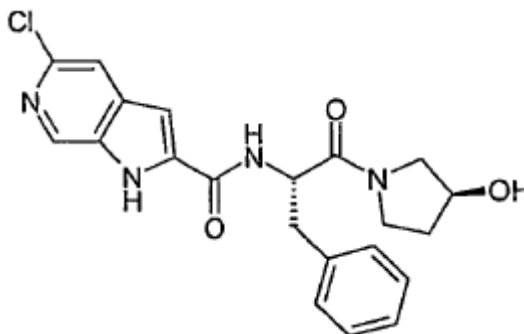


A una solución de ácido 2-(*S*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (**EJEMPLO 42**, 50 mg, 0,15 mmoles) en DMF (3 ml) se añadieron pirrolidina (13 μ l, 0,16 mmoles), HOBt (20 mg, 0,15 mmoles) y DIPEA (51 μ l, 0,29 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (36 mg, 0,19 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se trituró con agua, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige. m/z (ES^+) = 397 [$M + H$] $^+$; RT = 3,38 min.

10

EJEMPLO 35

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-bencil-2-(3-(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida

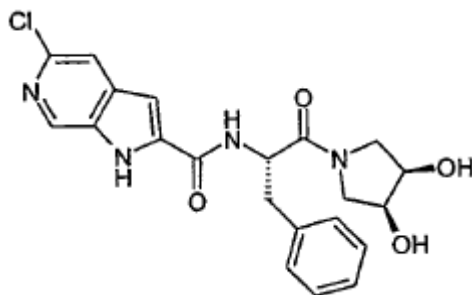


A una solución de ácido 2-(*S*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenil-propiónico (**EJEMPLO 42**, 50 mg, 0,15 mmoles) en DMF (3 ml) se añadieron 3-(*S*)-hidroxipirrolidina (13,9 mg, 0,16 mmoles), HOBt (20 mg, 0,15 mmoles) y DIPEA (51 μ l, 0,29 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (36 mg, 0,19 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano (4:96) dio el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = 413 [$M + H$] $^+$; RT = 3,20 min.

20

EJEMPLO 36

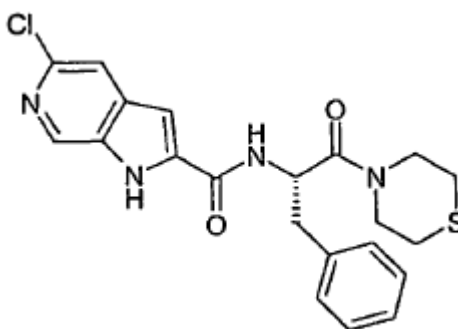
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-bencil-2-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]amida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 35** excepto que se utilizó *cis*-3,4-dihidroxipirrolidina en lugar de 3-(*S*)-hidroxipirrolidina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (4:96 a 1:9) dio el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = 429 [$M + H$] $^+$; RT = 3,12 min.

EJEMPLO 37

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-(*S*)-bencil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletíl)amida



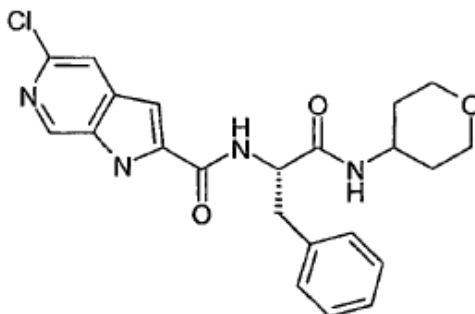
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para el **EJEMPLO 35**, excepto que se utilizó tiomorfolina en lugar de 3-(*S*)-hidroxipirrolidina. La purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) dio el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = 429 [$M + H$] $^+$; RT = 3,54 min.

15

EJEMPLO 38

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-fenil-1-(*S*)-tetrahidropiran-4-ilcarbamoil]etil]amida

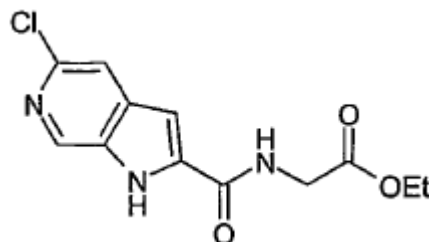


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 35** excepto que se utilizó 4-aminotetrahidropirano en lugar de 3-(S)-hidroxipirrolidina. El producto se recrystalizó en metanol/diclorometano (3:97) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = 427 $[M + H]^+$; RT = 3,23 min.

5

EJEMPLO 39

Ester etílico del ácido [(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]acético



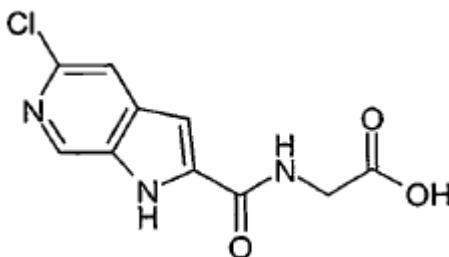
A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 800 mg, 4,1 mmoles) en DMF (40 ml) se añadió hidrocloreuro del éster etílico de glicina (625 mg, 4,5 mmoles), HOBT (0,55 g, 4,1 mmoles) y DIPEA (2,13 ml, 12,2 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (1,01 g, 5,3 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (3x 80 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (4:96) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD_3OD): 1,28 (3H, t), 4,14 (2H, s), 4,23 (2H, q), 7,10 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES^+) = 282 $[M + H]^+$.

10

15

EJEMPLO 40

Ácido [(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]acético



20

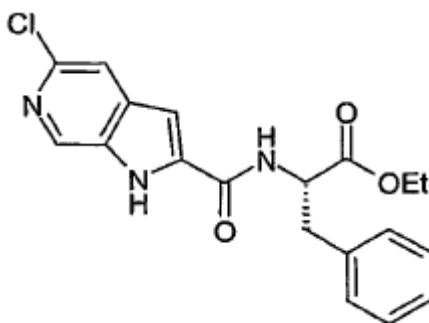
25

A una solución de éster etílico del ácido [(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]acético (**EJEMPLO 39**, 500 mg, 1,8 mmoles) en THF (30 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio (1,8 ml, 2M, 3,6 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se repartió entre ácido clorhídrico (1M, 100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa acuosa se concentró a vacío y el residuo sólido se suspendió en agua (10 ml), se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido

do blanquecino. δ_H (d_6 DMSO): 3,97 (2H, d), 7,18 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,17 (1H, t), 12,32 (1H, s); m/z (ES^+) = 254 [$M + H$] $^+$.

EJEMPLO 41Ester etílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico

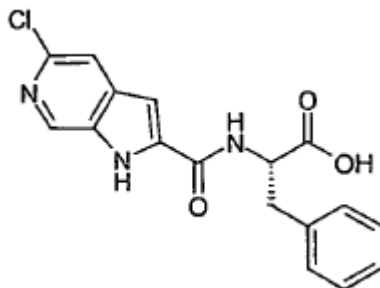
5



A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 2,00 g, 10,2 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió hidrocloreuro del éster etílico de L-fenilalanina (2,45 g, 10,7 mmoles), HOBT (1,37 g, 10,2 mmoles) y DIPEA (5,3 ml, 30,5 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (2,54 g, 13,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_H (CD_3OD): 1,21 (3H, t), 3,13 (1H, dd), 3,28 dd), 4,17 (2H, q), 4,86 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,16-7,26 (5H, m), 7,65 s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) = 372 [$M + H$] $^+$.

10

15

EJEMPLO 42Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico

20

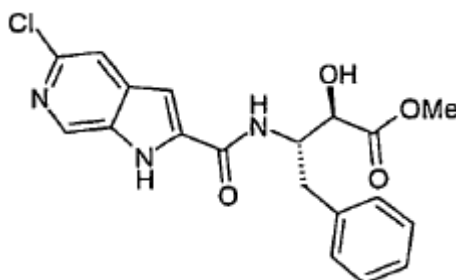
Se añadió solución de hidróxido de sodio (2,5 ml, 2M, 5,1 mmoles) a una solución de éster etílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (**EJEMPLO 41**, 940 mg, 2,5 mmoles) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido se repartió entre ácido clorhídrico (2M, 40 ml) y acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas reunidas

se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. m/z (ES^+) = 344 [$M + \text{H}^+$]; RT = 3,29 min.

EJEMPLO 43

Ester metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-
(R)-2-hidroxi-4-fenilbutírico

5

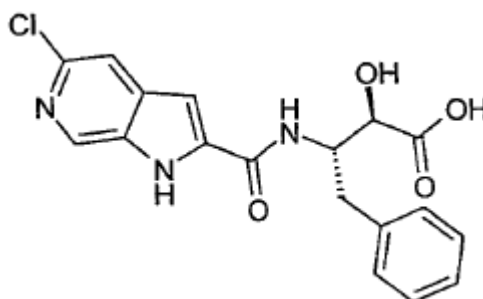


A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 165 mg, 0,84 mmoles) y éster metílico del ácido (3R,2R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico (**Preparación 21**, 175 mg, 0,84 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron HOBt (125 mg, 0,92 mmoles), DIPEA (0,99 ml, 1,68 mmoles) y EDCI (177 mg, 0,92 mmoles) y la
 10 reacción se agitó a t.a. durante 72 h. El disolvente de la reacción se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) para dar el
 15 compuesto del título como un sólido amarillo. δH (CD_3OD): 2,97-3,12 (2H, m), 3,67 (1H, s), 4,25 (1H, d), 4,70-4,75 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,15-7,21 (1H, m), 7,25-7,34 (4H, m), 7,65 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) = 388 [$M + \text{H}^+$].

EJEMPLO 44

Ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-
(R)-2-hidroxi-4-
fenilbutírico

20



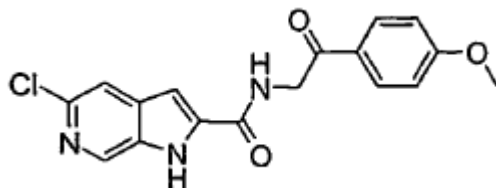
Se añadió solución de hidróxido de sodio (0,24 ml, 2M, 0,48 mmoles) a una solución de éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-
 25 (R)-2-hidroxi-4-fenilbutírico (**EJEMPLO 43**, 170 mg, 0,44 mmoles) en metanol (5 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico (1N, 30 ml) y acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas reunidas

se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δH (DMSO): 2,71 (1H, dd), 2,91 (1H, dd), 3,56 (1H, d), 4,38-4,46 (1H, m), 4,77 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,11-7,16 (1H, m), 7,19-7,27 (4H, m), 7,45 (1H, s), 8,44-8,52 (2H, m); m/z (ES^+) = 374 [$M + \text{H}$] $^+$.

5

EJEMPLO 45

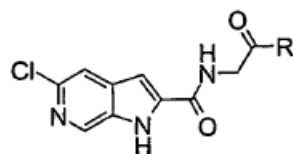
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]amida



Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2,1 ml, 2M) a una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-metoxifenil)[1,3]dioxolan-2-ilmetil]amida (**Preparación 49**, 160 mg, 0,41 mmoles) en acetona (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 min y se dejó enfriar luego a ta. La suspensión se filtró y se lavó después con acetona y se secó al aire, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δH (d_6 DMSO): 3,86 (3H, s), 4,79 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,03 (2H, d), 8,58 (1H, s), 9,14 (1H, t), 12,31 (1H, br s), m/z (ES^+) = 344 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,34 min.

15

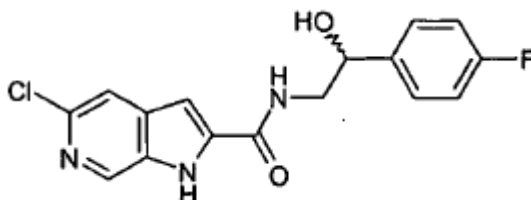
Los compuestos siguientes se sintetizaron de acuerdo con el método del **EJEMPLO 45** utilizando el cetal apropiado y ácido clorhídrico acuoso.



Ejemplo	R	m/z
46		m/z (ES^+) = 350 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3.20min
47		m/z (ES^+) = 348 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3.32min
48		m/z (ES^+) = 332 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3.25min

EJEMPLO 49

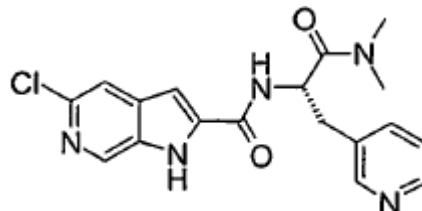
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amida



5 A una suspensión agitada de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]amida, **EJEMPLO 48** (0,05 g, 151 μ moles) en etanol (5 ml, absoluto) se añadió borohidruro soportado por polímero (2,5 μ moles/g, 0,09 g, 226 μ moles) y la mezcla se trató por ultrasonidos con calentamiento suave hasta que se hubo disuelto la cetona. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a t.a. y se filtró luego, lavando con metanol. El filtrado se evaporó a sequedad a vacío para dar un aceite incoloro. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO_2 , acetato de etilo:isohexano, 1:1, v/v) dio el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES^+) = $[M + \text{H}]^+$; RT = 2,93 min.

EJEMPLO 50

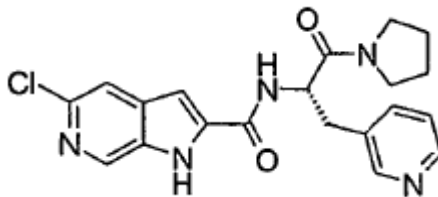
15 Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(*S*)-piridin-3-iletil]amida



20 A una solución de hidrocloruro de (*S*)-2-amino-*N,N*-dimetil-3-piridin-3-ilpropionamida (**Preparación 53**, 170 mg, 0,74 μ moles) en DMF (5 ml) se añadieron DIPEA (0,45 ml, 2,58 μ moles), ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 145 mg, 0,74 μ moles), y TBTU (262 mg, 0,82 μ moles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_{H} (CD_3OD): 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,11-3,18 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 5,31-5,37 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,79-7,84 (1H, m), 8,37-8,41 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 8,54 (1H, s); m/z (ES) = 372 $[M + \text{H}]$.

EJEMPLO 51

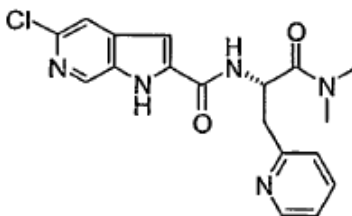
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(2-oxo-1-(*S*)-piridin-3-ilmetil-2-pirrolidin-1-il-etil]amida



A una solución de hidrocloreuro de (S)-2-amino-3-piridin-3-il-1-pirrolidin-1-ilpropan-1-ona (**Preparación 54**, 239 mg, 0,94 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,60 ml, 3,28 mmoles), ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 184 mg, 0,94 mmoles) y TBTU (330 mg, 1,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución de hidróxido de sodio (2 x 100 ml, 1N). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido pardo δ_H (CD₃OD): 1,74-1,94 (4H, m), 3,12-3,39 (4H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 5,07-5,12 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,34-7,39 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,79-7,83 (1H, m), 8,37-8,42 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 8,56 (1H, s); m/z (ES⁺) = 398 [M + H]⁺.

EJEMPLO 52

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-piridin-2-il-etil)amida



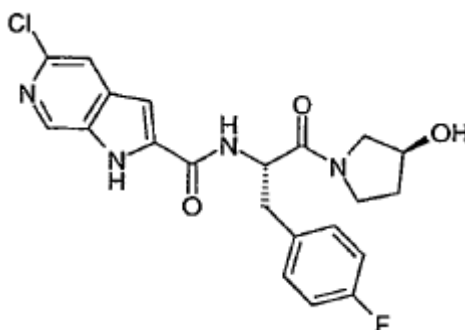
15

A una solución de hidrocloreuro de 2-(S)-amino-N,N-dimetilamino-3-piridin-2-il-propionamida (**Preparación 53**, 0,15 g, 0,66 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron DIPEA (0,4 ml, 2,31 mmoles), TBTU (0,212 g, 0,66 mmoles) y ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (**Preparación 18**, 0,130 g, 0,66 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución de hidróxido de sodio (100 ml, 1N). El extracto orgánico se secó y se concentró a vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES⁺): 372 [M + H]⁺; RT = 2,47 min.

20

EJEMPLO 53

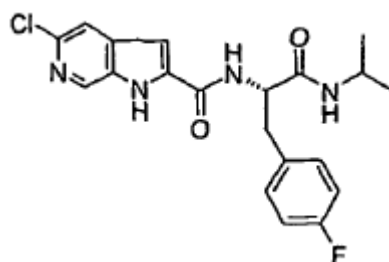
25 Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida



A una solución de ácido carboxílico (**Preparación 18**, 2,66 g, 13,6 mmoles) en DMF (anhidra, 120 ml) se añadieron amina.HCl (**Preparación 103**, 4,30 g, 14,9 mmoles), DIPEA (7,79 ml, 44,7 mmoles) y HOBt.H₂O (2,280 g, 14,9 mmoles). La solución resultante se agitó a t.a. durante 10 minutos antes de la adición de EDCI (3,12 g, 16,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a ta. Se eliminaron las materias volátiles a vacío y el residuo se repartió luego entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron luego con solución de hidróxido de sodio (2M, 3 x 50 ml), ácido clorhídrico (2M, 2 x 50 ml), salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido aislado se disolvió en metanol/diclorometano (15:185, v/v) y se purificó luego por cromatografía flash (SiO₂, disuelto en metanol/diclorometano, 15:185, v/v) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro. δ_H (CD₃OD): 1,72-2,02 (2H, m), 3,01-3,13 (1H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,35-3,52 (1,5H, m), 3,55-3,65 (0,5H, m), 3,71-3,81 (0,5H, m), 3,84 (0,5H, dd), 4,23-4,33 (0,5H, m), 4,37-4,45 (0,5H, m), 4,99 (0,5H, t), 5,07 (0,5H, t), 6,90-7,07 (2H, m), 7,13 (1H, d), 7,31 (2H, dd), 7,66 (1H, s), 8,54 (1H, d); m/z (ES⁺) = 431 [M + H]; RT = 3,17 min.

EJEMPLO 54

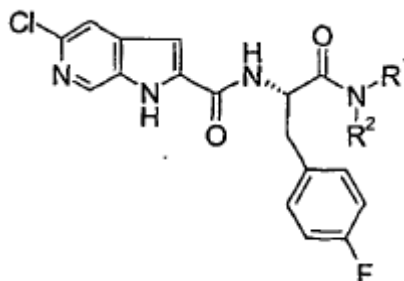
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(S)-(4-fluorofenil)-1-isopropilcarbamoil]amida



20


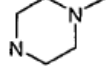

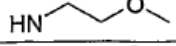
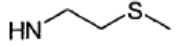
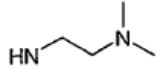
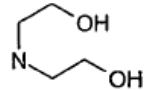


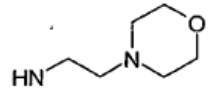
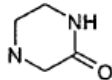
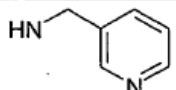
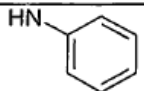
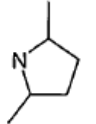
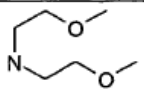
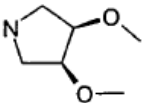
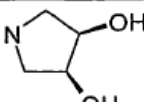
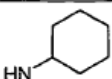
A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (30 mg, 0,08 mmoles) en DMF (3 ml) se añadieron DIPEA (17,3 μ l, 0,10 mmoles) y HATU (37,8 mg, 0,10 mmoles). Después de 15 min, se añadió isopropilamina (7,1 μ l, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h y se concentró


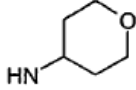


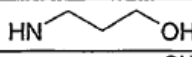
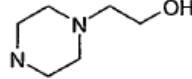
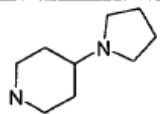
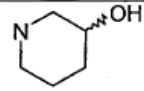
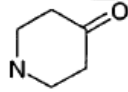
luego a presión reducida (Genevac). La purificación dirigida por masas dio el compuesto del título como un sólido amarillo. m/z (ES^+) = 403 [$M + H$] $^+$; RT = 3,39 min.

EJEMPLOS 55-98

- 5 Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el método del **EJEMPLO 54** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico y la amina apropiada.

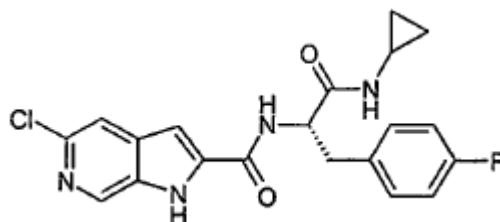
Ejemplo	NR ¹ R ²	m/z	RT (min)
55		375	3.11
56		389	3.24
57		415	3.36
58		429	3.51
59		443/445	3.11
60		457/459	3.22
61		471/473	3.29
62		445	3.20
63		441	3.44
64		401	3.19
65		415	3.31
66		429	3.51
67		445	3.24
68		445	3.14
69		459	3.39
70		431	3.07
71		472	3.04

72		431	3.17
73		444	2.69
74		405	3.06
75		419	3.19
76		435	3.36
77		432	2.77
78		449	2.99
79		389	3.24
80		417	3.37
81		474	2.67
82		444	3.04
83		452	2.65
84		437	3.57
85		443	3.52
86		477	3.31
87		475	3.11
88		447	2.99
89		443	3.51

90		433	3.32
91		445	3.19
92		447	3.37
93		446	2.64
94		419	3.04
95		474	2.64
96		498	2.70
97		445	3.14
98		443	3.20

EJEMPLO 99

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-ciclopropilcarbamoil-2-(*S*)-(4-fluorofenil)etil]amida

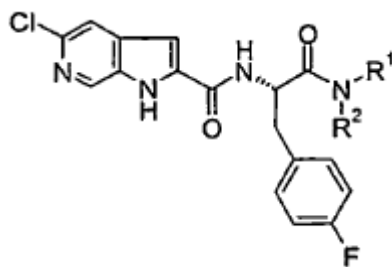


5

A una solución de ácido 2-(*S*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbamoil)-amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (100 mg, 0,28 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron ciclopropilamina (19,2 μ l, 0,28 mmoles), HOBt (37 mg, 0,28 mmoles) y DIPEA (96 μ l, 0,55 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (69 mg, 0,36 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituroó con agua y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:24) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. m/z (ES^+) = 401 [$M + H$] $^+$; RT = 3,22 min.

10

EJEMPLOS 100-106

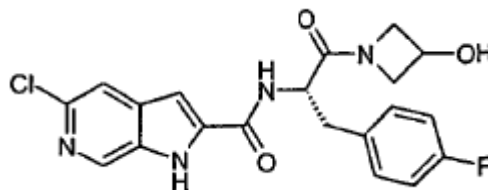


Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el método del **EJEMPLO 99** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico y la amina apropiada. Todos los compuestos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el sistema disolvente descrito.

Ejemplo	NR ¹ R ²	Eluyente	m/z	RT (min)
100		MeOH:DCM 1:19	433	3.06
101		MeOH:DCM 3:97	433	3.20
102		MeOH:DCM 6:94	435	2.95
103		MeOH:DCM 3:97	486	3.15
104		NH ₄ OH:MeOH:DCM 1:9:90	500	2.82
105		MeOH:DCM 1:19	550	3.24
106		MeOH:DCM 1:19	520	3.36

EJEMPLO 107

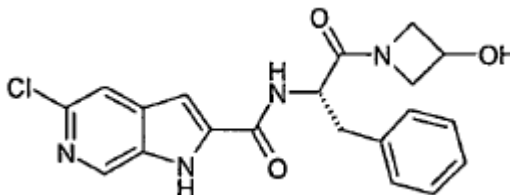
Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida



Se disolvieron ácido 2-(S)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (100 mg, 0,28 mmoles), hidrocloreto de 3-hidroxiacetidina (Heterocycles, 2002, **56** (1-2), 433-442; 30 mg, 0,28 mmoles) y HOBt (37 mg, 0,28 mmoles) en DMF
 5 (5 ml) y DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (69 mg, 0,36 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituró con agua. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:49 a 3:97) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (CD₃OD): 3,08-3,21 (2H, m), 3,58-3,63 (0,5H, m), 3,84-3,91 (0,5H, m), 4,03-4,09
 10 (0,5H, m), 4,25-4,32 (0,5H, m), 4,38-4,94 (4H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); RT = 3,32 min.

EJEMPLO 108

Ácido 5-cloro-*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-bencil-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida



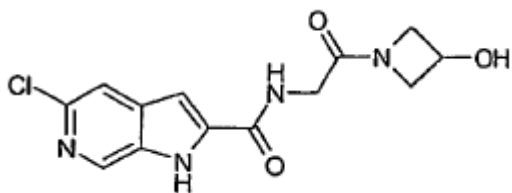
15

Se disolvieron ácido 2-(S)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (100 mg, 0,29 mmoles), hidrocloreto de 3-hidroxiacetidina (32 mg, 0,29 mmoles) y HOBt (39 mg, 0,29 mmoles) en DMF (5 ml) y DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (72 mg, 0,38 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se trituró con agua. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metano:diclorometano (1:49 a 3:97) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino δ_H (CD₃OD): 3,12-3,20 (2H, m), 3,45-3,51 (0,5H, m), 3,83-3,90 (0,514, m), 4,00-4,13 (1H, m), 4,35-4,52 (2H, m), 4,57-4,94(2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,27-7,40 (5H, m), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); RT = 3,27 min.

25

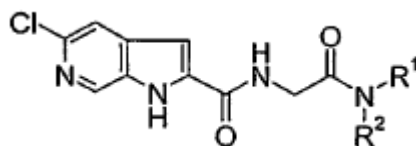
EJEMPLO 109

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida



Se disolvieron ácido [(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-acético (30 mg, 0,12 mmoles), hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina (13 mg, 0,12 mmoles) y HOBt (16 mg, 0,12 mmoles) en DMF (3 ml) y DIPEA (43 μ l, 0,25 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (30 mg, 0,15 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:24) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (CD_3OD): 4,06-4,15 (3H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 4,77-4,94 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,62 (1H, s); RT = 2,82 min.

EJEMPLOS 110-111

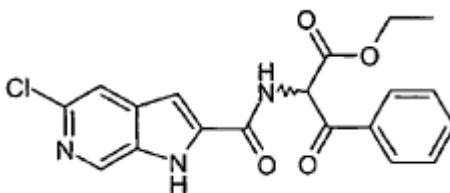


Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el método del **EJEMPLO 109** a partir de ácido [(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]acético y la amina apropiada. Todos los compuestos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el sistema disolvente descrito.

	NR^1R^2		m/z	RT (min)
110		MeOH:DCM 6:94 8:92	337	2.61
111		MeOH:DCM 1:24	323	2.65

EJEMPLO 112

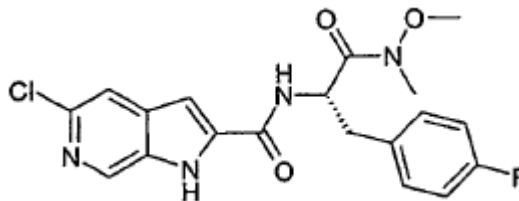
Ester etílico del ácido 2-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-oxo-3-fenilproiónico



Se disolvieron ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,51 mmoles) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) (183 mg, 0,66 mmoles) en THF (20 ml). Después de 5 min, se añadieron hidroclicuro del éster etílico del ácido 2-amino-3-oxo-3-fenilpropiónico (Tetrahedron Lett., 1993, **34**(2), 211-214; 124 mg, 0,51 mmoles) y 4-metilmorfolina (56 μ l, 0,51 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. Se eliminó el sistema disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:19). Este material se trituró ulteriormente con metanol:dietil-éter (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. m/z (ES⁺) = 386 [M + H]⁺; RT = 3,56 min.

EJEMPLO 113

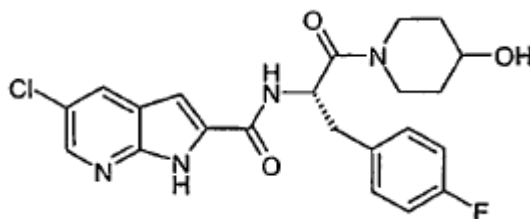
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(*S*)-(4-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]amida



Se disolvieron ácido 2-(*S*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (80 mg, 0,22 mmoles) e hidroclicuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (24 mg, 0,24 mmoles) en etanol (10 ml) y 4-metilmorfolina (27 μ l, 0,24 mmoles). Se añadió a esto DMTMM (67 mg, 0,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadieron cantidades adicionales de hidroclicuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (12 mg, 0,12 mmoles), 4-metilmorfolina (14 μ l, 0,12 mmoles) y DMTMM (34 mg, 0,12 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 96 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (2x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES⁺) = 405 [M + H]⁺; RT = 3,36 min.

EJEMPLO 114

Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida

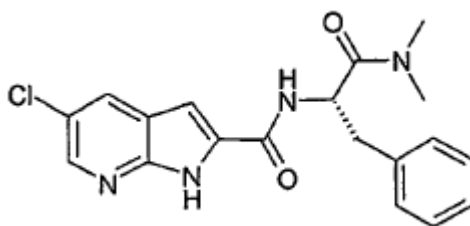


Se disolvieron ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 57**, 50 mg, 0,25 mmoles), hidrocloreuro de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (85 mg, 0,25 mmoles) y DMTMM (85 mg, 0,31 mmoles) en etanol (5 ml) y 4-metilmorfolina (31 μ l, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título como un sólido beige. m/z (ES^+) = 445 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,31 min.

10

EJEMPLO 115

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletíl)amida



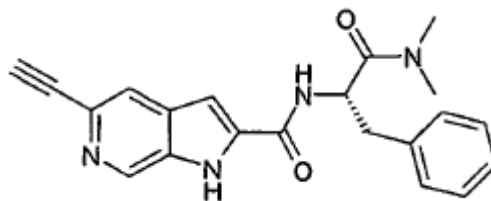
Se disolvieron ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 57**, 55 mg, 0,28 mmoles), hidrocloreuro de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (70 mg, 0,31 mmoles) y DMTMM (93 mg, 0,34 mmoles) en etanol (5 ml) y 4-metilmorfolina (34 μ l, 0,31 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución 2N de NaOH (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (3:97) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. m/z (ES^+) = 371 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,49 min.

20

EJEMPLO 116

Ácido 5-etinil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-(S)-dimetilcarbamoil-2-feniletíl)amida

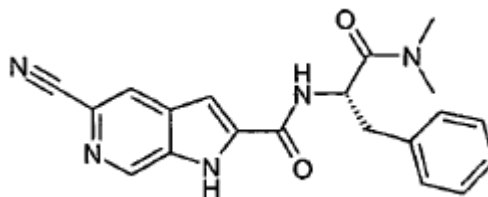
25



A una solución de hidrocloreuro de 2-(S)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 0,0135 g, 0,059 mmoles) en DMF (anhidra, 3 ml) se añadió DIPEA (0,031 ml, 0,177 mmoles) y a continuación ácido carboxílico (**Preparación 60**, 0,010 g, 0,054 mmoles). Se añadió a la solución agitada HOBt.H₂O (0,008 g, 0,059 mmoles) y a continuación, después de 10 minutos, EDCI (0,012 g, 0,065 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y a continuación se eliminaron todas las materias volátiles a vacío todas las materias volátiles. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se adsorbió luego sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH, 19:1, v/v) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (CD₃OD): 2,88 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,00-3,23 (2H, m), 3,50 (1H, s), 5,27 (1H, t), 7,10-7,37 (6H, m), 7,86 (1H, s), 8,70 (1H, s). m/z (ES⁺) = 361 [M + H]⁺; RT = 2,65 min.

EJEMPLO 117

Ácido 5-ciano-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-(S)-dimetilcarbamoi-2-feniletil)amida



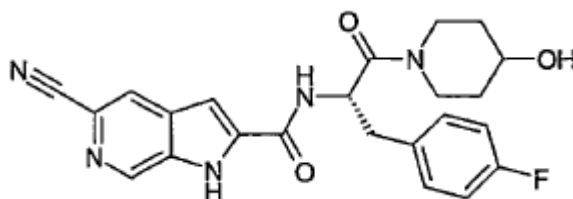
A una solución de hidrocloreuro de 2-(S)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 0,023 g, 0,100 mmoles) en DMF (anhidra, 4 ml) se añadió DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmoles) y a continuación ácido carboxílico (**Preparación 62**, 0,017 g, 0,091 mmoles). A la solución agitada se añadió HOBt.H₂O (0,0135 g, 0,100 mmoles) y a continuación, después de 10 min, EDCI (0,021 g, 0,109 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y a continuación se eliminaron todas las materias volátiles a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se adsorbió luego en gel de sílice. La purificación por cromato-

grafía flash en columna (SiO₂, acetato de etilo: isohexano, 1:1, v/v) dio el compuesto del título como un sólido pardo claro δ_H (CDCl₃): 2,77 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,08-8,20 (2H, m), 5,23-5,41 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,14-7,36 (5H, m), 7,65 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,01 (1H, s); m/z (ES) = 362 [M + H]; RT = 3,11 min.

5

EJEMPLO 118

Ácido 5-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida

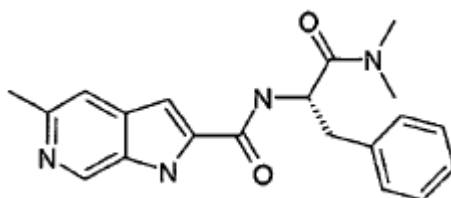


A una solución de hidrocloreuro de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 20**, 0,036 g, 0,118 mmoles) en DMF (anhidra, 5 ml) se añadió DIPEA (0,061 ml, 0,353 mmoles) y a continuación ácido carboxílico (**Preparación 62**, 0,020 g, 0,107 mmoles). Se añadió a la solución agitada HOBt.H₂O (0,016 g, 0,107 mmoles) y luego, al cabo de 10 minutos, EDCI (0,025 g, 0,128 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y luego se eliminaron todas las materias volátiles *a vacío*. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se adsorbió luego en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash en columna (SiO₂, metanol:diclorometano, 7:93, v/v) dio el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (d6 DMSO): 1,05-1,32 (2H, m), 1,49-1,72 (2H, m), 2,86-3,42 (4H, m), 3,53-3,87 (2,5H, m), 3,93-4,05 (0,5H, m), 4,69 (1H, d), 5,07-5,21 (1H, m), 6,97-7,12 (2H, m), 7,26-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,01-9,41 (1H, m), 12,64 (1H, s); m/z (ES⁺) = 436 [M + H]⁺; RT = 1,51 min.

25

EJEMPLO 119

Ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida



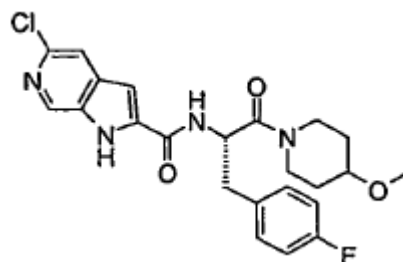
A una solución de hidrocloreuro de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropanamida (**Preparación 8**, 0,0286 g, 0,125 mmoles) en DMF (anhidra, 5 ml) se añadió DIPEA (0,071 ml, 0,409 mmoles) y luego ácido carboxílico (**Preparación 66**, 0,020 g, 0,114 mmoles). Se

30

añadió HOBt.H₂O (0,017 g, 0,125 mmoles) a la solución agitada y luego, después de 10 min, EDCI (0,026 g, 0,136 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y se eliminaron luego a vacío todas las materias volátiles. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó luego por cromatografía flash en columna (SiO₂, CH₂Cl₂ y luego metanol:CH₂Cl₂, 1:19 v/v) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. δ_H (CDCl₃): 2,63 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,11-3,25 (2H, m), 5,34-5,44 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,20-7,33 (6H, m), 7,34 (1H, s), 7,83 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES) = 351 [M + H]⁺; RT = 2,36 min.

EJEMPLO 120

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida



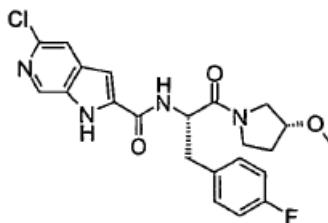
15

A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (**EJEMPLO 42**, 150 mg, 0,42 mmoles) e hidrocloreto de 4-metoxipiperidina (**Preparación 68**, 86 mg, 0,57 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron HOBt (66 mg, 0,43 mmoles), DIPEA (0,23 ml, 1,34 mmoles) y EDCI (102 mg, 0,53 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, se añadió la mezcla a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (50 ml) y secado (MgSO₄) dieron, después de concentración, un residuo que se purificó por recristalización en metanol para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES⁺) = 459,38 [M + H]⁺; RT = 3,40 min.

25

EJEMPLO 121

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(3-(R)-metoxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida

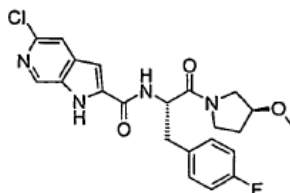


A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (**EJEMPLO 42**, 104 mg, 0,29 mmoles) e hidrocloreto de (R)-3-metoxipirrolidina (**Preparación 70**, 40 mg, 0,29 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió HOBt (44 mg, 0,29 mmoles), DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmoles) y EDCI (66 mg, 0,344 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, la mezcla se añadió a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (50 ml) y secado (MgSO₄) dio, después de concentración, un residuo que se recristalizó en acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES⁺) = 445,31 [M + H]⁺; RT = 3,36 min.

10

EJEMPLO 122

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[(1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(3-(S)-metoxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amida



15

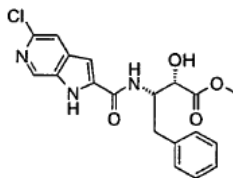
A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (**EJEMPLO 42**, 53 mg, 0,15 mmoles) e hidrocloreto de (S)-3-metoxipirrolidina (**Preparación 72**, 20 mg, 0,15 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió HOBt (25 mg, 0,16 mmoles), DIPEA (76 µl, 0,44 mmoles) y EDCI (34 mg, 0,18 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, la mezcla se añadió a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (50 ml) y secado (MgSO₄) dio, después de concentración, un residuo que se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES⁺) = 445,34 [M + H]⁺; RT = 3,34 min.

20

EJEMPLO 123

Éster metílico del ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutírico

25



Se acoplaron ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 170 mg, 0,86 mmoles) y éster metílico del ácido (3S,2S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico (**Preparación 21A**, 174 mg, 0,83 mmoles) en condiciones similares al **EJEMPLO 43** utilizando HOBt (142 mg, 0,93 mmoles), EDCI (200 mg, 1,04 mmoles), DIPEA (0,32 ml, 1,87

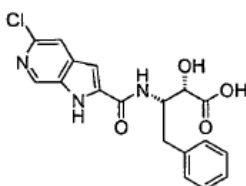
30

mmoles) en DMF (10 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (25:75) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (CDCl₃): 3,04 (4H, 2 dd), 3,74 (3H, s), 4,36 (1H, br s), 4,63 (1H, m), 4,98 (1H, ddd), 6,66 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,18-7,35 (5H, m), 7,48 (1H, s), 8,63 (1H, s).

5

EJEMPLO 124

Ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutírico

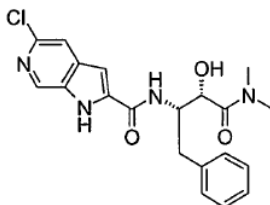


Se hidrolizó éster metílico del ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutírico (152 mg, 0,39 mmoles) de manera similar al **EJEMPLO 44** utilizando solución de hidróxido de sodio (0,44 ml, 1N, 0,44 mmoles) en metanol (10 ml). δ_H (d₆ DMSO): 2,83, 2,95 (2H, 2 dd), 4,19 (1H, d), 4,52 (1H, m), 5,75 (1H, br s), 7,10-7,33 (6H, 2 m), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,72 (1H, d).

15

EJEMPLO 125

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-(S)-bencil-2-dimetilcarbamoi-2-(S)-hidroxi-etil)amida

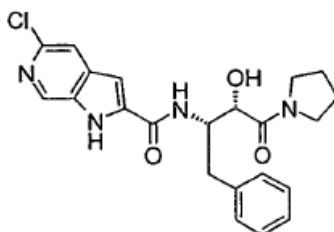


Se añadió hidrocloreuro de dimetilamina (7 mg, 0,085 mmoles) a una solución de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutírico (**EJEMPLO 124**, 30 mg, 0,080 mmoles), HOBT (14 mg, 0,091 mmoles), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmoles) y EDCI (18 mg, 0,094 mmoles) en DMF (3 ml). Después de la adición de DIPEA (14 ml, 0,080 mmoles) la mezcla se agitó durante 12 h antes de añadirla a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (50 ml) y secado (MgSO₄) dieron, después de concentración, un residuo que se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES⁺) = 401,28 [M + H]⁺; RT = 3,06 min.

25

EJEMPLO 126

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-(S)-bencil-2-(S)-hidroxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)amida

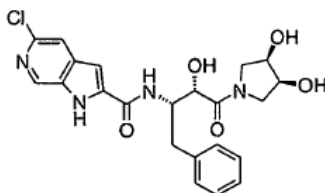


Se añadió pirrolidina (7 μ g, 0,084 mmoles) a una solución de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutírico (**EJEMPLO 124**, 30 mg, 0,080 mmoles), HOBt (14 mg, 0,091 mmoles), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmoles) y EDCI (18 mg, 0,094 mmoles) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 12 h, se añadió la mezcla a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (50 ml) y secado (MgSO_4) dio, después de concentración, un residuo que se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES^+) = 427,31 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,27 min.

10

EJEMPLO 127

Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-bencil-3-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(S)-hidroxi-3-oxopropil]amida

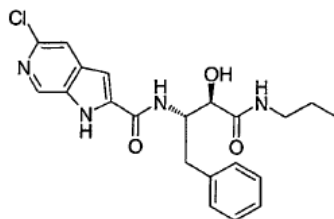


Se añadió cis-3,4-dihidroxipirrolidina (**Preparación 23**, 9 mg, 0,087 mmoles) a una solución de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutírico (**EJEMPLO 124**, 30 mg, 0,080 mmoles), HOBt (14 mg, 0,091 mmoles), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmoles) y EDCI (18 mg, 0,094 mmoles) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 12 h, la mezcla se añadió a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con salmuera (50 ml) y secado (MgSO_4) dieron, después de concentración, un residuo que se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES^+) = 459,29 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,87 min.

25

EJEMPLO 128

Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-bencil-2-(R)-hidroxi-2-propilcarbamoiletil]amida

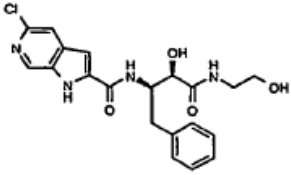
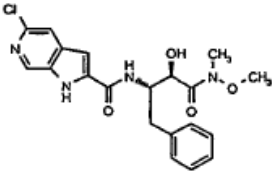
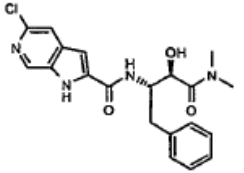
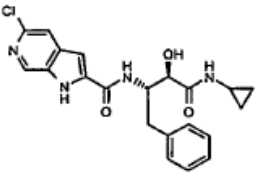
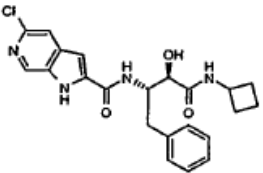
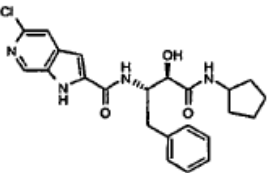
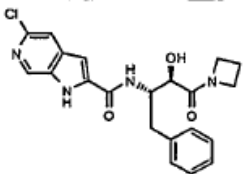
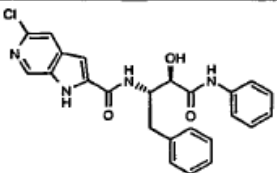


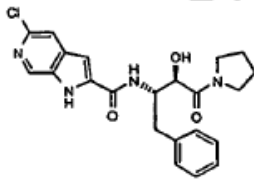
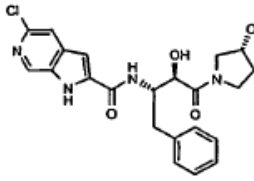
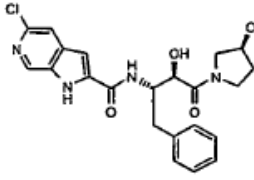
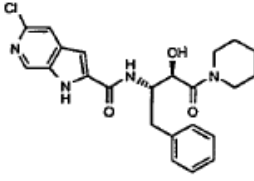
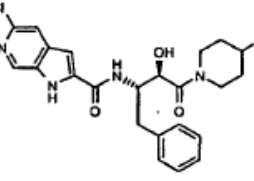
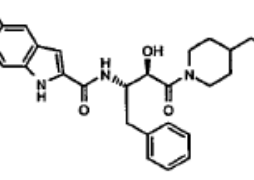
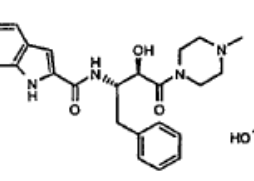
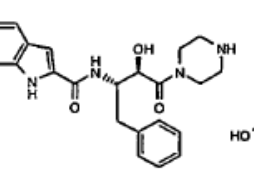
Se añadió *n*-propilamina (16 μ l, 0,19 mmoles) a una solución de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(*R*)-hidroxi-4-fenilbutírico (**EJEMPLO 44**, 40 mg, 0,11 mmoles), HOBt (16,4 mg, 0,11 mmoles), DIPEA (41 μ l, 0,24 mmoles) y EDCI (25 mg, 0,13 mmoles) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 72 h a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo restante se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. m/z (ES^+) = 415,34 [$M + H$] $^+$; RT = 3,10 min.

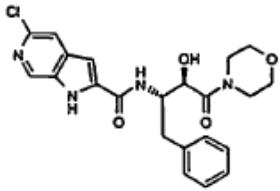
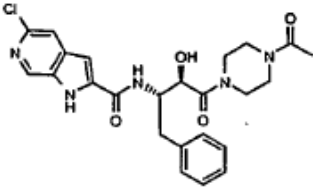
EJEMPLOS 129-147

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el método del **EJEMPLO 128** a partir de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(*R*)-hidroxi-4-fenilbutírico y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	RT (min)	m/z
129		2.87	373.26

130		2.89	417.31
131		3.09	417.32
132		3.23	401.29
133		3.03	413.33
134		3.20	427.34
135		3.22	441.37
136		3.19	413.32
137		3.65	449.34

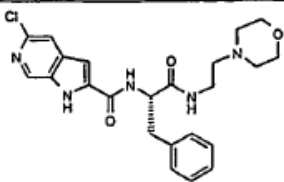
138		3.09	427.30
139		3.12	443.33
140		2.87	443.33
141		3.41	441.32
142		2.91	457.30
143		3.21	471.40
144		2.63	456.39
145		2.57	442.37

146		3.06	443.35
147		3.16	484.37

EJEMPLOS 148-174

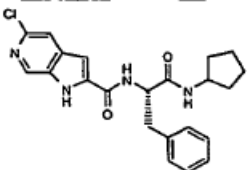
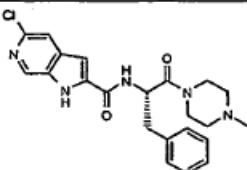
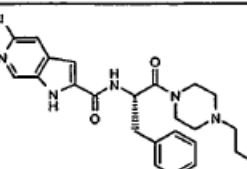
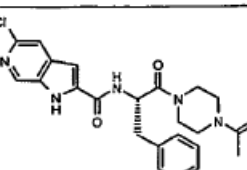
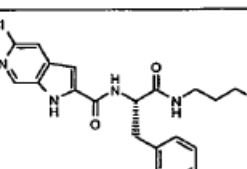
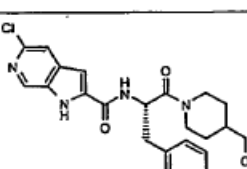
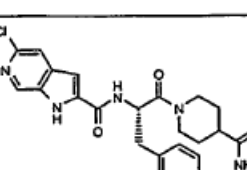
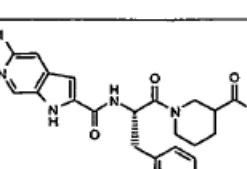
Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento reseñado a continuación a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) y la amina apropiada.

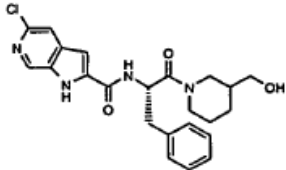
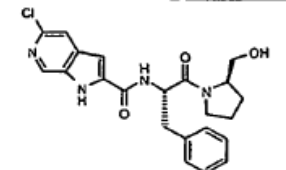
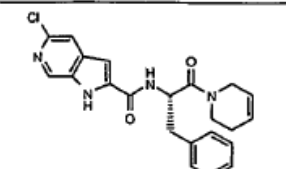
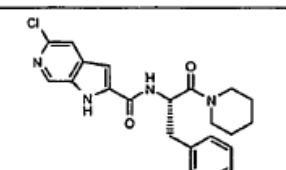
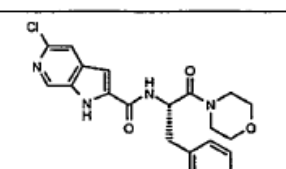
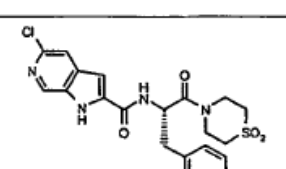
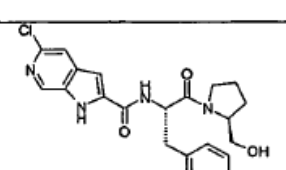
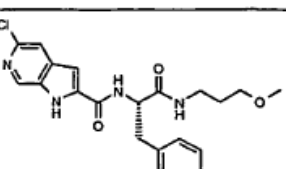
A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (0,12 mmoles, 1,5 eq) en 1:1,2 DMF/DCM (2 ml) se añadió HOBt (0,16 mmoles, 2 eq), seguido por PS-carbodiimida (0,16 mmoles, 2 eq). La mezcla de reacción se sacudió durante 15 min y se añadió una solución de amina (0,08 mmoles, 1 eq) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se sacudió durante una noche. HOBt y el ácido material de partida sin reaccionar se eliminaron por barrido con MP-Trisamina (0,36 mmoles, 4,5 eq). Se añadió MP-Trisamina a la mezcla de reacción y se sacudió la mezcla durante 5 h. La resina se filtró y se lavó con una solución de 1:1 DMF/DCM (2 x 4 ml). El filtrado se concentró para dar el producto amida.

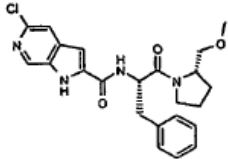
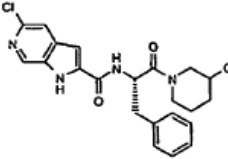
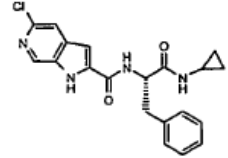
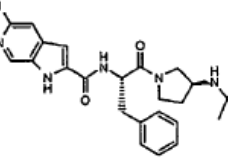
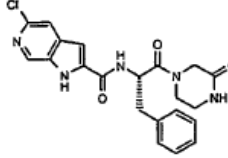
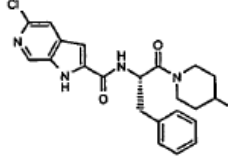
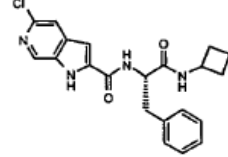
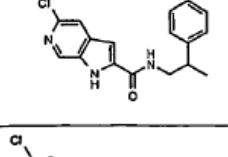
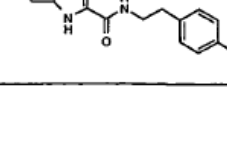
Ejemplo	Estructura	RT (min)	m/z (ES ⁺)
148		2.47	456.2 [M+H] ⁺

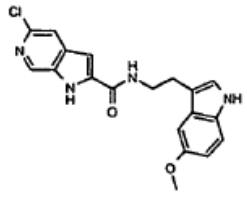
15

20

149		3.51	411.3 [M+H] ⁺
150		2.57	426.3 [M+H] ⁺
151		2.53	456.3 [M+H] ⁺
152		3.26	454.4 [M+H] ⁺
153		2.94	401.3 [M+H] ⁺
154		3.11	441.2 [M+H] ⁺
155		2.97	454.4 [M+H] ⁺
156		2.9	454.4 [M+H] ⁺

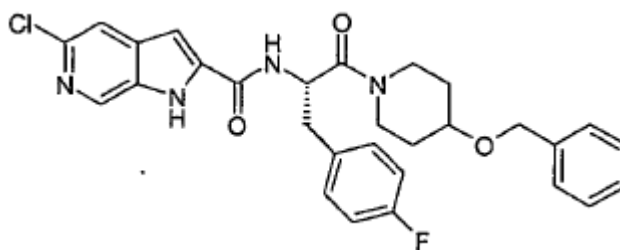
157		3.04	441.4 [M+H] ⁺
158		2.99	427.3 [M+H] ⁺
159		3.42	409.3 [M+H] ⁺
160		3.7	411.3 [M+H] ⁺
161		3.17	413.3 [M+H] ⁺
162		3.15	461.3 [M+H] ⁺
163		3.12	427.3 [M+H] ⁺
164		3.34	415.3 [M+H] ⁺

165		3.45	441.3 [M+H] ⁺
166		3.06	427.4 [M+H] ⁺
167		3.14	383.3 [M+H] ⁺
168		3.17	454.3 [M+H] ⁺
169		2.94	426.3 [M+H] ⁺
170		3.37	429.4 [M+H] ⁺
171		3.57	397.3 [M+H] ⁺
172		3.39	314.2 [M+H] ⁺
173		3.7	334.2 [M+H] ⁺

174		3.24	369.3 [M+H] ⁺
-----	---	------	-----------------------------

EJEMPLO 175

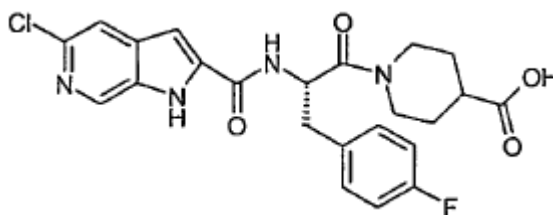
5 Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-benciloxipiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida



A ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida (**EJEMPLO 5**, 50 mg, 0,11 mmoles) en DMF anhidra (3 ml) en atmósfera de argón se añadió bromuro de bencilo (16 µl, 0,13 mmoles) seguido por hidruro de sodio (6,3 mg, 0,16 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 20 ml) y agua (20 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con HCl 1M (20 ml), NaHCO₃ (2 x 20 ml) y a continuación salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (9:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES⁺) = 535,33 [M+H]⁺; RT = 3,44 min.

EJEMPLO 176

20 Ácido 1-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidina-4-carboxílico

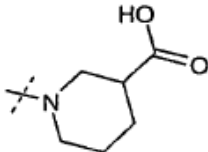
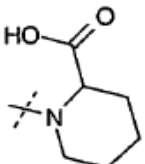


A una solución de éster metílico del ácido 1-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidina-4-carboxílico (**EJEMPLO 239**, 48 mg,

0,1 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió solución 1M de hidróxido de sodio (0,11 ml, 0,11 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se repartió entre dietil-éter (20 ml) y agua (2 x 20 ml). Las capas acuosas se reunieron y se acidificaron a pH 2 con HCl 2M, y las sustancias orgánicas se extrajeron en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. El material bruto se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título como un polvo blanco. m/z (ES⁺) = 473,30 [M + H]⁺; RT = 3,20 min.

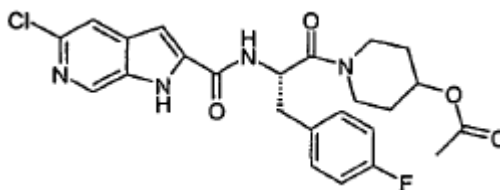
Los **EJEMPLOS 177 y 178** se prepararon de manera similar al **EJEMPLO 176**.

10

EJEMPLO	Amina	m/z	RT (min)
177		473.29	3.26
178		473.3	3.33

EJEMPLO 179

Éster 1-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidin-4-ílico del ácido acético



15

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida (**EJEMPLO 5**). A una solución de la amida de partida (50 mg, 0,14 mmoles) en piridina anhidra (2 ml) bajo argón se añadió anhídrido acético (1 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Se lavaron las sustancias orgánicas con HCl 1 M (2 x 15 ml), agua (15 ml) y a continuación salmuera (2 x 15 ml), se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por

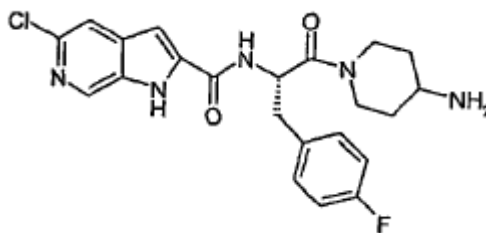
20

cromatografía con diclorometano/metanol (99:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. m/z (ES^+) = 487,26 [$M + H$] $^+$; RT = 3,38 min.

EJEMPLO 180

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-aminopiperidinil-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida

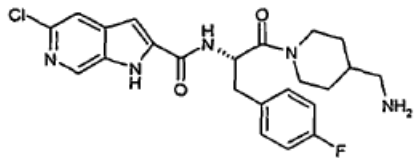
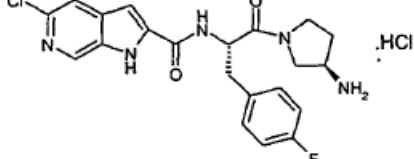
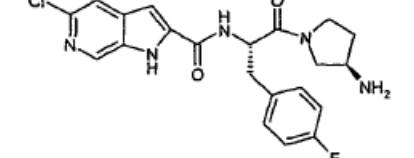
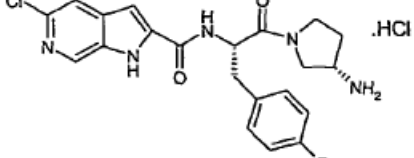
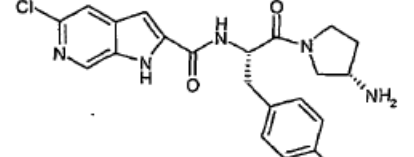
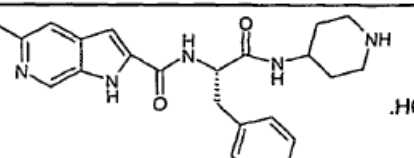
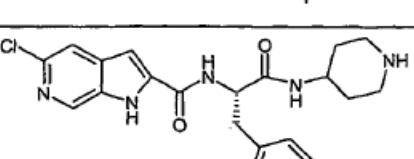
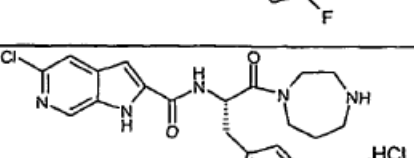
5

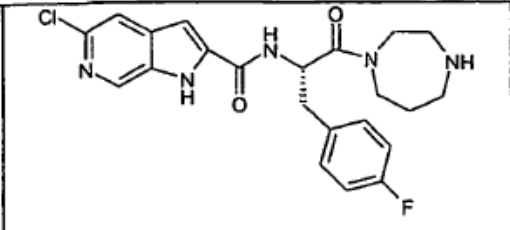


A una suspensión de éster terc-butílico del ácido {1-[2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidin-4-il}carbámico (**EJEMPLO 230**, 500 mg, 0,92 mmoles) en metanol (12 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0,69 ml, 2,76 mmoles) y la reacción se agitó durante 48 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título como la sal hidrocloreuro en forma de un polvo amarillo claro. m/z (ES^+) = 444,16 [$M + H$] $^+$; RT = 2,65 min. El producto se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se disolvió en THF (30 ml). La solución se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. m/z (ES^+) = 444,32 [$M + H$] $^+$; RT = 2,59 min.

15

Los **EJEMPLOS 181-189** se prepararon de acuerdo con el **EJEMPLO 180** a partir de la amina protegida con Boc apropiada:

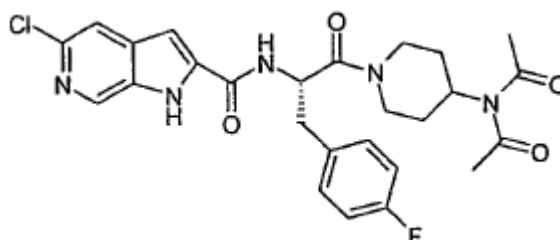
EJEMPLO	Estructura	m/z	RT (min)
181		458.3	2.66
182		430.35	2.66
183		430.39	2.62
184		430.34	2.73
185		430.38	2.69
186		444.37	2.65
187		444.41	2.59
188		444.37	2.84

189		444.4	2.78
-----	---	-------	------

EJEMPLO 190

Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-diacetilaminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida

5

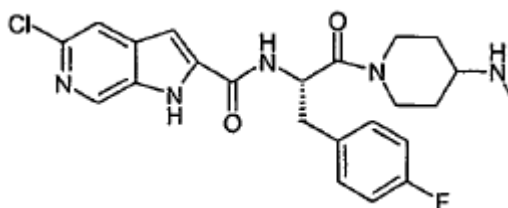


Se preparó a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida (**EJEMPLO 180**). El compuesto se sintetizó de acuerdo con el **EJEMPLO 179** y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un polvo blanco. m/z (ES^+) = 486,28 [$M - CH_3CO_2H + NH_4^+$]; RT = 3,18 min.

10

EJEMPLO 191

Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida



15

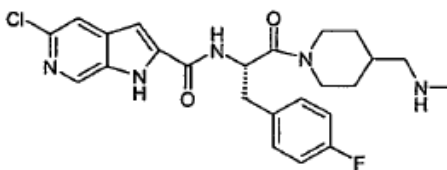
A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-(S)-(4-fluorobencil)-2-{4-[metil-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetil)amida (**Preparación 76**, 82 mg, 0,13 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) se añadió feniltiol (145 μ l, 1,4 mmoles) seguido por carbonato de potasio (230 mg, 1,66 mmoles) y la reacción se calentó a 50°C durante 24 h. Se añadieron a la mezcla dietil-éter (10 ml) y HCl 1M (15 ml) y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1M (15 ml) antes de reunir las capas acuosas. La solución se basificó a pH 9 con carbonato de potasio sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reunieron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (2 x

20

20 ml) y se secaron (MgSO_4). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto deseado como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 458,40 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,67 min. Una pequeña porción del producto (10 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió HCl 1M para llevar la solución a pH 1-2. Después de agitar durante 20 min, se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como la sal hidrocloreto como un polvo amarillo. m/z (ES^+) = 458,38 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,64 min.

EJEMPLO 192

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-metilaminometilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida



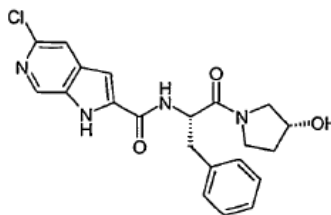
10

Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 191** a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-[[metil-(2-nitrobenenosulfonil)amino]metil]piperidin-1-il)-2-oxoetil]amida (sintetizada de acuerdo con los **Preparaciones 73-76** a partir del material de partida éster terc-butílico del ácido 4-aminometilpiperidina-1-carboxílico). m/z (ES^+) base libre = 472,33 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,80 min. m/z (ES^+) sal HCl = 430,43 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,72 min.

15

EJEMPLO 193

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-bencil-2-(3-(R)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida



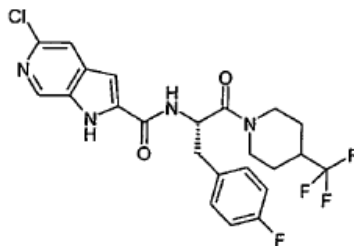
20

Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 35**, utilizando 3-(R)-hidroxipirrolidina en lugar de 3-(S)-hidroxipirrolidina. La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 413,22 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,13 min.

25

EJEMPLO 194

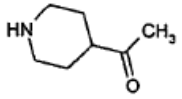
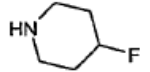
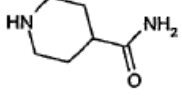
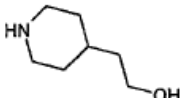
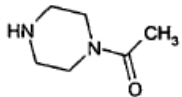
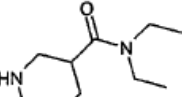
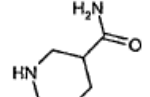
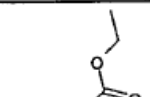
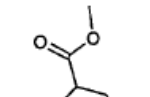
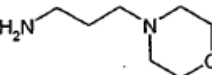
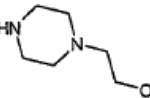
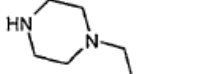
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(4-trifluorometilpiperidin-1-il)etil]amida

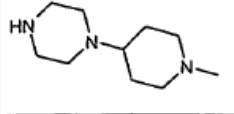
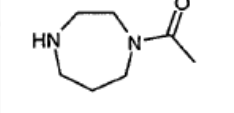
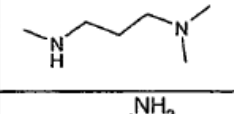
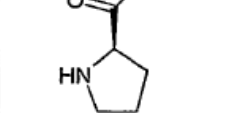
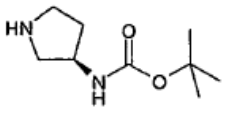
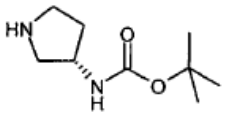
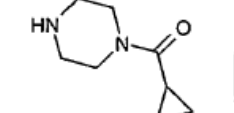
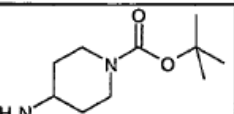
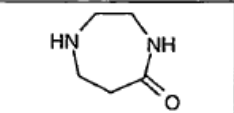
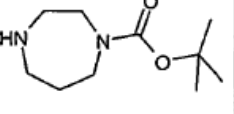
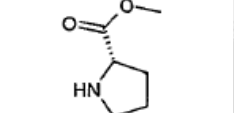
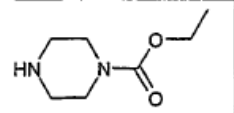


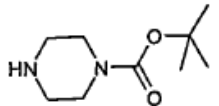
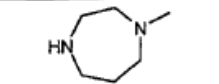
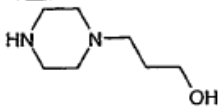
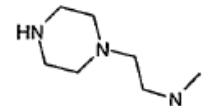
Se añadió a 4-trifluorometil-piperidina (17 mg, 0,11 mmoles) una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EJEMPLO 228, 40 mg, 0,11 mmoles) en DMF (400 μ l) seguido por una solución de HATU (50 mg, 0,13 mmoles) en DMF (400 μ l) y finalmente una solución de DIPEA (23 μ l, 0,13 mmoles) en DMF (200 μ l). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 96 h y se eliminó luego el disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cristalización en THF/éter de petróleo para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. (ES⁺) = 497,23 [M +H]⁺; RT = 3,50 min.

10 Los EJEMPLOS 195-225 se prepararon de la misma manera que el EJEMPLO 194:

EJEMPLO	Amina	Purificación	m/z	RT (min)
195		Cristalización (THF/PE)	501.26	3.43
196		MDP	459.3	3.13
197		MDP	512.37	2.77

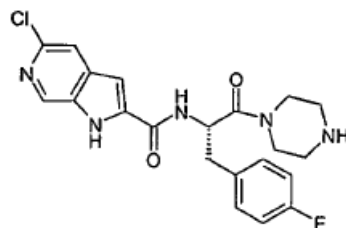
198		MDP	471.3	3.24
199		MDP	447.27	3.37
200		MDP	472.3	3.03
201		MDP	473.32	3.09
202		MDP	472.29	3.08
203		MDP	528.38	3.3
204		MDP	472.3	3.09
205		MDP	501.32	3.55
206		MDP	487.3	3.57
207		MDP	488.34	2.75
208		MDP	488.4	2.59
209		MDP	502.38	2.77

210		MDP	527.37	2.47
211		MDP	486.29	3.09
212		MDP	460.4	2.65
213		MDP	458.36	3.18
214		MDP	530.45	3.52
215		MDP	530.45	3.46
216		MDP	498.4	3.23
217		MDP	544.48	3.61
218		MDP	458.35	3
219		MDP	544.46	3.61
220		Cromatografia (DCM/MeOH 98:2)	473.33	3.48
221		Cromatografia (DCM/MeOH 98:2)	502.38	3.43

222		Trituración (EtOAc)	530.39	3.65
223		Trituración (EtOAc)	458.32	2.8
224		Prep HPLC	488.35	2.63
225		Cristalización (MeOH)	501.4	2.62

EJEMPLO 226

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-piperazin-1-iletil]amida



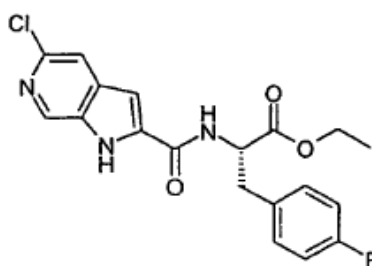
5

Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 180** a partir de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperazina-1-carboxílico (Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 222**). La purificación dio el compuesto del título como un polvo amarillo. m/z (ES^+) = 430,34 [$M + H$] $^+$; RT = 2,56 min.

10

EJEMPLO 227

Éster etílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico

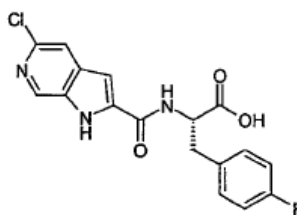


15

Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 141** utilizando hidrocloreuro del éster etílico de p-fluoro-L-fenilalanina en lugar de hidrocloreuro del éster etílico de L-fenilalanina. La cromatografía dio el compuesto del título como un polvo amarillo. m/z (ES^+) = 390,27 [$M + H$] $^+$;
 5 RT = 3,71 min.

EJEMPLO 228

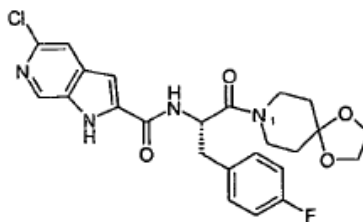
Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 42** utilizando éster etílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 227**). Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se recogió en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y se acidificó luego con solución 2M de HCl a pH 2. El precipitado se filtró y se lavó concienzudamente con agua
 15 para dar el compuesto del título como un polvo de color crema. (ES^+) = 362,24 [$M + H$] $^+$; RT = 3,21 min.

EJEMPLO 229

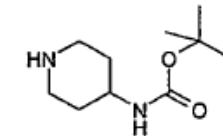
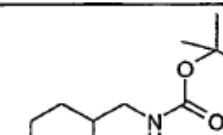
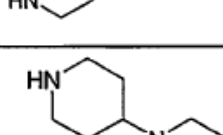
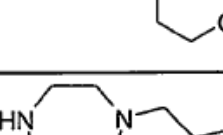
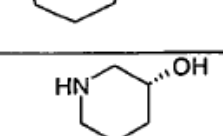
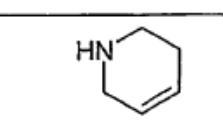
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]deca-8-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)2-oxoetil]amida

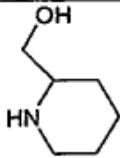
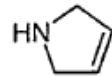


20 A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 228**, 40 mg, 0,11 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió HATU (50 mg, 0,13 mmoles) y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 4-piperidona-etileno-cetal (19 mg, 0,13 mmoles), seguido por DIPEA (23 μ l, 0,13 mmoles) y la reacción se
 25 agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con solución 1M de HCl (15 ml), solución de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y a continuación salmuera (2 x 20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía utilizando

diclorometano/metanol (9:1) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo amarillo claro. (ES⁺) = 487,30 [M +H]⁺; RT = 3,28 min.

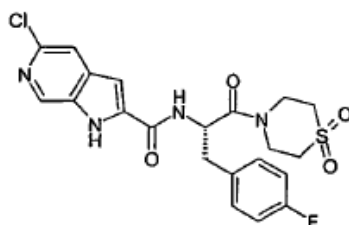
Los **EJEMPLOS 230-237** se prepararon de manera similar al **EJEMPLO 229**:

EJEMPLO	Amina	Purificación	m/z	RT (min)
230		Cromatografía (DCM/MeOH 9:1)	544.45	5.39
231		Cromatografía (DCM/MeOH 9:1)	558.22	3.67
232		Cromatografía (DCM/MeOH 9:1)	514.28	2.67
233		Cromatografía (DCM/MeOH 9:1)	488.38	2.69
234		Cromatografía (DCM/MeOH 9:1)	445.28	3.17
235		Cromatografía (DCM/MeOH 9:1)	427.35	3.5

236		HPLC prep.	459.4	3.2
237		Cromatografía (EtOAc)	413.2	3.31

EJEMPLO 238

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida



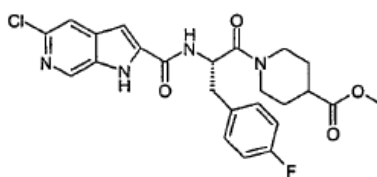
5

Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 228**) y tiomorfolina-1,1-dióxido (**Preparación 77**). La purificación por trituración con metanol dio el compuesto del título como un polvo amarillo claro. (ES⁺) = 479,24 [M + H]⁺; RT = 3,17 min.

10

EJEMPLO 239

Éster metílico del ácido 1-[2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidina-4-carboxílico

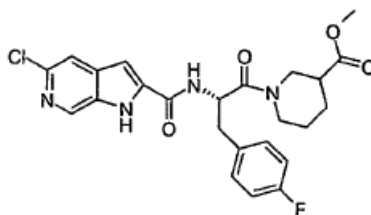


15

Se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 228**) e hidrocloruro del éster metílico del ácido piperidina-4-carboxílico (**Preparación 78**). La purificación por cromatografía utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (70:30) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo amarillo claro. m/z (ES⁺) = 487,32 [M + H]⁺; RT = 3,44 min.

20

El **EJEMPLO 240** se preparó de manera similar al **EJEMPLO 239**:

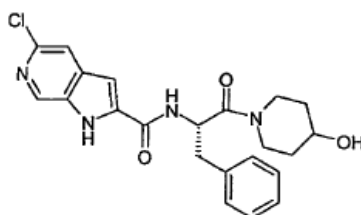


m/z (ES^+) = 487,35 [$M + H$] $^+$; RT = 3,88 min.

EJEMPLO 241

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-bencil-2-(4-
 hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida

5

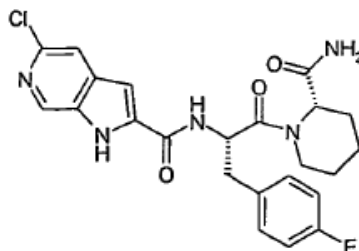


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** utilizando ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (**EJEMPLO 42**) y 4-hidroxipiperidina. La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (9:1) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo anaranjado. m/z (ES^+) = 427,35 [$M + H$] $^+$; RT = 2,99 min.

10

EJEMPLO 242

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(2-carbamoilpiperidin-1-il)-1-
 (S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida



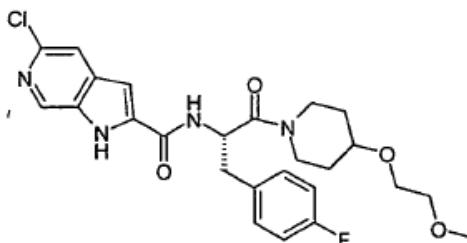
15

A una solución de hidrocloreuro de la amida del ácido piperidina-2-carboxílico (**Preparación 80**, 24 mg, 0,17 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 230**, 52 mg, 0,14 mmoles), seguido por HATU (65,6 mg, 0,17 mmoles) y DIPEA (63 μ l, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío, y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 472,31 [$M + H$] $^+$; RT = 3,19 min.

20

EJEMPLO 243

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-{1-(S)-(4-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetil}amida



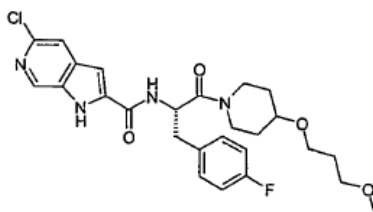
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 228**) e hidrocloreto de 4-(2-metoxietoxi)piperidina (**Preparación 82**). La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 503,26 [$M + H$] $^+$; RT = 3,31 min.

10

EJEMPLO 244

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-{1-(S)-(4-fluorobencil)-2-[4-(3-metoxipropoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetil}amida



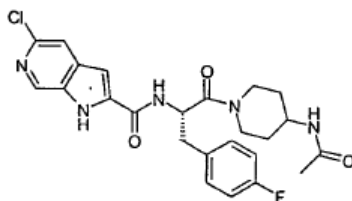
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** utilizando hidrocloreto de 4-(3-metoxipropoxi)piperidina, sintetizado a partir de las materias primas apropiadas (**Preparaciones 81** y **82**). La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (9:1) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 517,36 [$M + H$] $^+$; RT = 3,41 min.

20

EJEMPLO 245

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-acetilaminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-amida



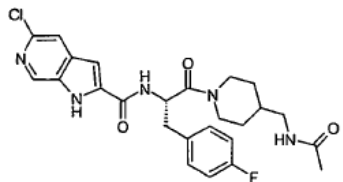
A una solución de ácido acético (7,5 μ l, 0,13 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron EDCI (33 mg, 0,17 mmoles), HOBt (19,5 mg, 0,14 mmoles), ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-

25

c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-amida
(EJEMPLO 180, 70 mg, 0,16 mmoles) y DIPEA (57 μ l, 0,33 mmoles), y la reacción se agitó
 a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y se repartió luego el material bruto en-
 tre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 (2 x 20 ml)
 5 y salmuera (2 x 30 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación
 por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente dio el compues-
 to del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 486,27 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,16 min.

EJEMPLO 246

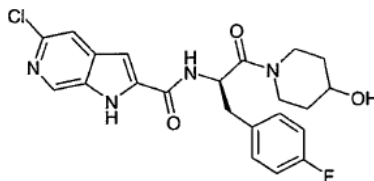
10 Ácido 5-cloro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-[4-(acetilaminometil)piperidin-
1-il]-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-amida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-
 2-carboxílico-[2-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-amida
(EJEMPLO 229 y luego **180** a partir del éster terc-butílico del ácido piperidin-4-
 15 ilmetilcarbámico apropiado). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título
 como un polvo blanco. m/z (ES^+) = 500,38 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,14 min.

EJEMPLO 247

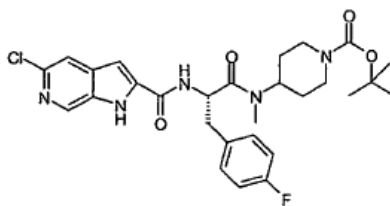
20 Ácido 5-cloro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(R)-(4-fluorobencil)-2-(4-
hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-amida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 1** a partir de ácido
 5-cloro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**) e hidrocloreto de 2-(R)-
 amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-propan-1-ona (**Preparación 84**). La purifica-
 ción por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (92:8) como el eluyente dio el com-
 25 puesto del título como un polvo amarillo claro. m/z (ES^+) = 445,34 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,10 min.

EJEMPLO 248

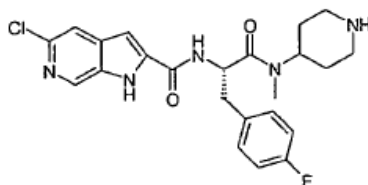
Éster terc-butílico del ácido 4-[[2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-2-
carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]metilamino]piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (**EJEMPLO 228**) y éster terc-butílico del ácido 4-metilaminopiperidina-1-carboxílico (**Preparación 86**). La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo amarillo claro. m/z (ES^+) = 558,48 [$M + H$] $^+$; RT = 3,82 min.

EJEMPLO 249

10 Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(S)-(4-fluorofenil)-1-(metilpiperidin-4-il-carbamoil)etil]amida

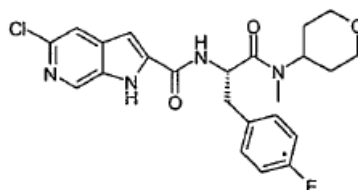


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 82**, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-[[2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]metilamino]piperidina-1-carboxílico (**EJEMPLO 248**), para dar el compuesto del título como la sal hidrocioruro en forma de un sólido cristalino amarillo. m/z (ES^+) = 458,30 [$M + H$] $^+$; RT = 2,86 min. El producto se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo en acetato de etilo. El disolvente orgánico se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como la base libre en forma de un polvo amarillo. m/z (ES^+) = 458,33 [$M + H$] $^+$; RT = 2,82 min.

20

EJEMPLO 250

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-{2-(S)-(4-fluorofenil)-1-[metil(tetrahidropiran-4-il)carbamoil]etil]amida



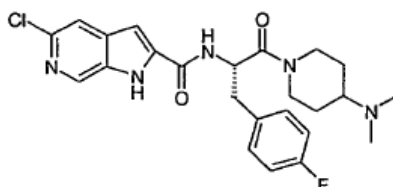
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico

(**EJEMPLO 228**) e hidrocloreto de metil(tetrahidropirán-4-il)amina (**Preparación 88**). m/z (ES^+) = 459,27 [$M + H$] $^+$; RT = 3,41 min.

EJEMPLO 251

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida

5



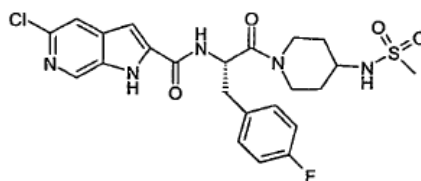
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 35** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (**EJEMPLO 228**) y dimetilpiperidin-4-il-amina (**Preparación 90**). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo. m/z (ES^+) = 472,34 [$M + H$] $^+$; RT = 2,64 min.

10

EJEMPLO 252

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida

15

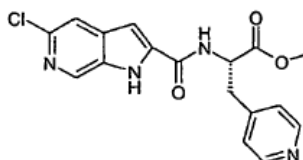


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 199** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (**EJEMPLO 228**) e hidrocloreto de N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (**Preparación 92**). La purificación dio el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES^+) = 522,30 [$M + H$] $^+$; RT = 3,29 min.

20

EJEMPLO 253

Éster metílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]-3-piridin-4-il-propiónico



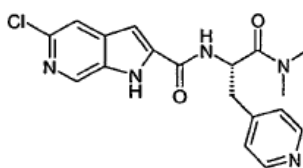
25

A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 185 mg, 0,94 mmoles) en DMF (7 ml) se añadió hidrocloreto del éster metílico del ácido 2-(S)-amino-3-piridin-4-il-propiónico (**Preparación 93**, 204 mg, 0,94 mmoles) seguido por

TBTU (333 mg, 1,04 mmoles) y DIPEA (740 μ l, 4,24 mmoles), y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se llevó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), solución de NaHCO₃ (3 x 40 ml) y a continuación salmuera (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía (SiO₂, EtOAc) dio el compuesto del título como un polvo rosado. m/z (ES⁺) = 359,11 [M + H]⁺; RT = 2,42 min.

EJEMPLO 254

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-piridin-4-il-etil)amida

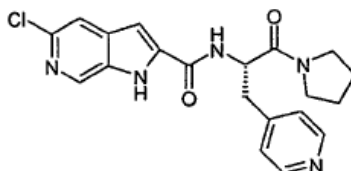


10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 253** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-piridin-4-il-propiónico (**EJEMPLO 259**) e hidrocloreto de dimetilamina. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un polvo blanquecino. m/z (ES⁺) = 372,13 [M + H]⁺; RT = 2,32 min.

15

El **EJEMPLO 255** se preparó de manera análoga al **EJEMPLO 254**:

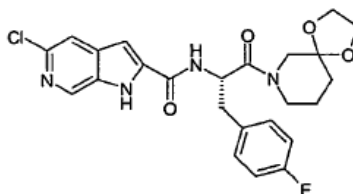


m/z (ES⁺) = 398,15 [M + H]⁺; RT = 2,53 min.

EJEMPLO 256

20

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[2-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4.5]deca-7-il)-1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida



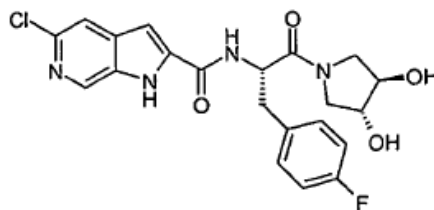
25

A una suspensión de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 228**, 80 mg, 0,22 mmoles) en etanol (6 ml) se añadió DMTMM (78 mg, 0,27 mmoles) y la reacción se agitó durante 5 min. Se añadió a la mezcla 1,4-dioxo-7-aza-espiro[4.5]decano (**Preparación 94**, 35 mg, 0,24 mmoles) y se continuó agitando durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto

se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO_3 (2 x 20 ml) y a continuación con salmuera (2 x 20 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía utilizando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente dio el compuesto del título como un polvo amarillo claro. m/z (ES^+) = 487,21 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,50 min.

EJEMPLO 257

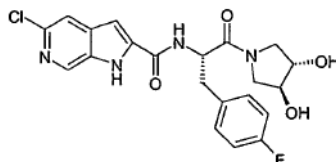
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(3*R*, 4*R*)-dihidroxi-pirrolidin-1-il]-1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el **EJEMPLO 229** utilizando (3*R*, 4*R*)-dihidroxi-pirrolidina (Se preparó de acuerdo con la **Preparación 23** a partir del derivado de bencilo disponible comercialmente). La cristalización adicional en metanol dio el compuesto del título como cristales incoloros. m/z (ES^+) = 447,33 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 2,99 min.

EJEMPLO 258

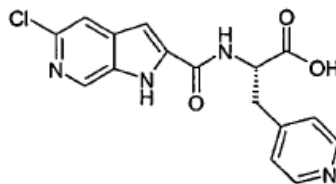
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-(3-(*S*)-4-(*S*)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]amida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 229** utilizando 3-(*S*)-4-(*S*)-dihidroxi-pirrolidina (Se preparó de acuerdo con la **Preparación 23**). La cristalización adicional en metanol dio el compuesto del título como cristales incoloros. m/z (ES^+) = 447,33 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,07 min.

EJEMPLO 259

Ácido 2-(*S*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-piridin-4-ilpropiónico

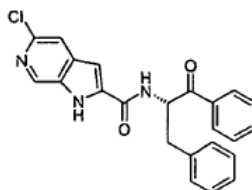


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 42** a partir de éster metílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-piridin-4-il-propiónico (**EJEMPLO 253**). m/z (ES^+) = 345,09 [$M + H$] $^+$.

EJEMPLO 260

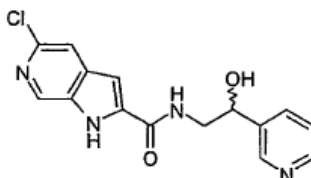
5 Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-(*S*)-bencil-2-oxo-2-feniletil)amida



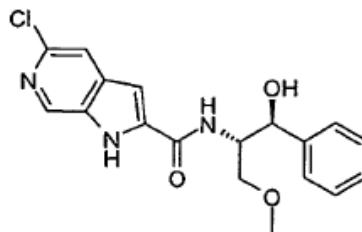
A una solución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[2-fenil-1-(*S*)-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)etil]amida (**Preparación 96**, 47 mg, 0,105 mmoles) en acetona (20
10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 ml, 1M). Después de agitar a reflujo durante 3 días, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se distribuyó entre acetato de etilo (100 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo:
15 50/50) para proporcionar el compuesto en forma de un sólido incoloro. m/z (ES^+) = 404,21 [$M + H$] $^+$; RT = 3,58 min.

EJEMPLO 261

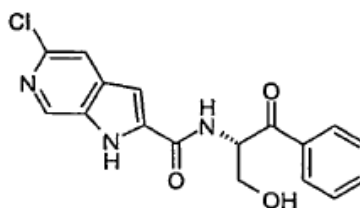
Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(2-hidroxi-2-piridin-3-iletil)amida



20 A una solución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 296 mg, 1,51 mmoles) y 2-amino-1-piridin-3-iletanol (**Preparación 98**, 214 mg, 1,55 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió HOBt (225 mg, 1,47 mmoles), DIPEA (0,55 ml, 3,16 mmoles) y EDCI (340 mg, 1,77 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió luego en THF (150 ml) y se lavó con solución diluida de hidróxido de sodio (1M, 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La solución se secó ($MgSO_4$)
25 y se concentró para dar un aceite que se purificó ulteriormente por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol: 90/10 + 0,5% trietilamina) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (d_6 DMSO): 3,53 (2H, m), 4,85 (1H, m), 5,75 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 7,75 (2H, m), 8,47 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,89 (1H, appt), 12,24
30 (1H, s); m/z (ES) = 317,17 [$M + H$] $^+$; RT = 2,71min.

EJEMPLO 262Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(2-(*S*)-hidroxi-1-(*S*)-metoximetil-2-feniletil)amida

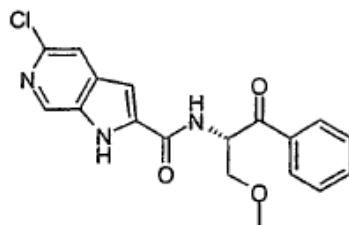
5 A una solución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 18**, 223 mg, 1,13 mmoles) y (1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-3-metoxi-1-fenil-1-propanol disponible
 10 comercialmente (200 mg, 1,10 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron HOBt (173 mg, 1,13 mmoles), DIPEA (0,42 ml, 2,41 mmoles) y EDCI (260 mg, 1,36 mmoles). Después de agitar a t.a. durante 12 h, se añadió la mezcla a salmuera diluida (100 ml, agua/salmuera: 1/1). La
 15 extracción con acetato de etilo (4 x 25 ml), lavado de los extractos reunidos con HCl diluido (1M, 30 ml), solución acuosa diluida de hidróxido de sodio (1M, 30 ml) y salmuera (30 ml) seguido por secado sobre sulfato de magnesio dio, después de concentración, un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro δ_H (CD₃OD): 3,37 (3H, s), 3,34 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 4,53 (1H, ddd), 5,03 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,25-7,45 (5H, 3m), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 360,22 [*M* + H]; RT = 3,12 min.

EJEMPLO 263Ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(1-(*S*)-hidroximetil-2-oxo-2-feniletil)amida

20 A una solución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-oxo-2-feniletil]amida (**Preparación 101**, 220 mg, 0,48 mmoles) en THF (10 ml) se añadió ácido acético (60 μ l) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml, 1M en THF) a ta. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se distribuyó
 25 entre acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó luego con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo sólido. La recristalización en THF dio el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 344,21 [*M* + H]⁺; RT = 3,02 min.

EJEMPLO 264

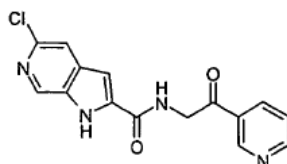
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-(S)-hidroximetil-2-oxo-2-feniletil)amida



Se oxidó ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-(S)-hidroxi-1-(S)-metoximetil-2-feniletil)amida (**EJEMPLO 262**, 101 mg, 0,281 mmoles) y se aisló de manera similar a la **Preparación 101** utilizando peryodinano Dess-Martin (240 mg, 0,566 mmoles) en DCM (10 ml). El compuesto del título se obtuvo por recristalización del producto bruto en metanol. m/z (ES^+) = 358,24 [$M + H$] $^+$; RT = 3,18 min.

EJEMPLO 265

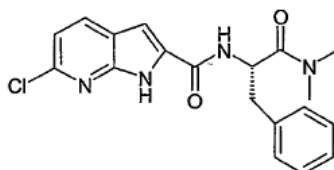
10 Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(2-oxo-2-piridin-3-iletil)amida



A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (2-hidroxi-2-piridil-3-iletil)amida racémica (**EJEMPLO 261**, 80 mg, 0,253 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (307 mg, 0,724 mmoles). Después de agitar durante 4 h a t.a. , se añadió una solución alcalina de tiosulfato de sodio (5,4 mg, $NaHCO_3$ disuelto en 20 ml de solución saturada de $NaHCO_3$) y la emulsión se agitó enérgicamente durante 30 min adicionales antes de diluirla ulteriormente con agua (~ 150 ml). La extracción con THF (4 x 50 ml), lavado de los extractos reunidos con hidrogenocarbonato de sodio saturado (50 ml) y salmuera (50 ml) dio una solución que se concentró después de secado ($MgSO_4$). La purificación del residuo por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol: 90/10) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino. m/z (ES^+) = 315,19 [$M + H$] $^+$; RT = 2,65 min.

EJEMPLO 266

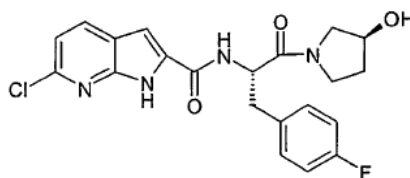
25 Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-fenetil)amida



Se añadieron DIPEA (155 μ l, 0,89 mmoles), HOBt (43 mg, 0,28 mmoles) y ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 110**, 50 mg, 0,25 mmoles) a una solución agitada de hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenil-propionamida (**Preparación 8**, 61 mg, 0,27 mmoles) en DMF (4 ml). Después de 5 min, se añadió EDCI (63 mg, 0,33 mmoles) y la reacción se agitó durante 22 h. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó el compuesto del título. *m/z* (ES⁺) = 370,93 [*M* + H]⁺; RT = 3,62 min.

EJEMPLO 267

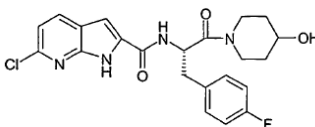
10 Ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(3-(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 266** pero utilizando hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 103**) en lugar de hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenil-propionamida. *m/z* (ES⁺) = 430,94 [*M* + H]⁺; RT = 4,31 min.

EJEMPLO 268

20 Ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida

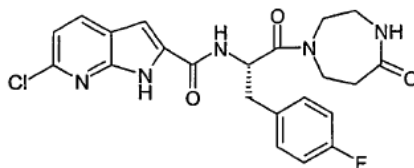


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 266** pero utilizando hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 20**) en lugar de hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenil-propionamida. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio el compuesto del título. *m/z* (ES⁺) = 444,91 [*M* + H]⁺; RT = 3,55 min.

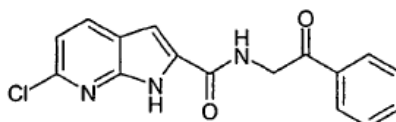
25

EJEMPLO 269

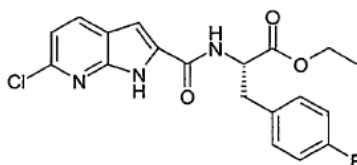
Ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico-[1-(*S*)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)etil]amida



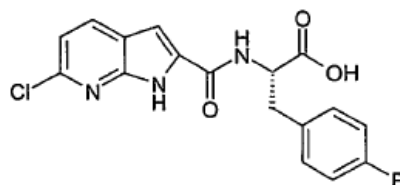
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **EJEMPLO 266** pero utilizando hidrocloreuro de 1-[2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-[1,4]diazepan-5-ona (**Preparación 112**) en lugar de hidrocloreuro de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenil-propionamida. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 94:6 CH₂Cl₂/MeOH) dio el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 457,91 [M + H]⁺; RT = 3,74 min.

EJEMPLO 270Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-(2-oxo-2-fenetil)amida

A una solución de ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 110**, 60 mg, 0,31 mmoles) en etanol (5 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-aminoacetofenona (58 mg, 0,34 mmoles), N-metilmorfolina (74 µl, 0,67 mmoles) y DMTMM (198 mg, 0,67 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con HCl 1M (20 ml), agua (20 ml), solución de NaHCO₃ (2 x 20 ml) y a continuación salmuera (20 ml) antes de secarlas (MgSO₄), y el disolvente se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 2:1 éter de petróleo/EtOAc y a continuación 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) dio el compuesto del título.

EJEMPLO 271Éster etílico del ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico

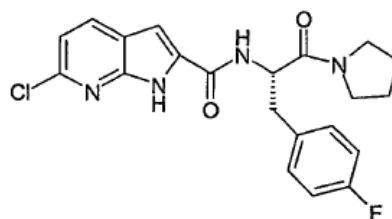
A una solución de ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 110**, 450 mg, 2,29 mmoles) en DMF (20 ml) se añadieron hidrocloreuro del éster etílico de 4-fluoro-fenilalanina (624 mg, 2,52 mmoles), DIPEA (1,40 ml, 8,01 mmoles) y HOBt (386 mg, 2,52 mmoles) y se agitó la reacción. Después de 5 min, se añadió EDCI (570 mg, 2,98 mmoles) y se continuó agitando durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se repartió luego entre acetato de etilo (75 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (3 x 50 ml), seguida por salmuera (2 x 50 ml). se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 389,90 [M + H]⁺; RT = 3,79 min.

EJEMPLO 272Ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico

5

A una solución de éster etílico del ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 271**, 780 mg, 2,0 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió NaOH 2M (2 ml, 4,0 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo bruto se disolvió en agua (20 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml), y se acidificó luego a pH 3 con HCl 2M. Las fases orgánicas se extrajeron en acetato de etilo (2 x 30 ml), y se secaron luego (MgSO₄) antes de concentrar el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 361,88 [M + H]⁺.

10

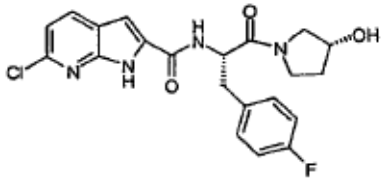
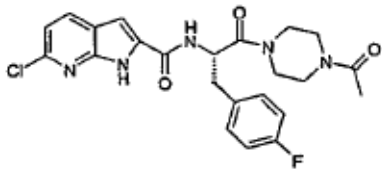
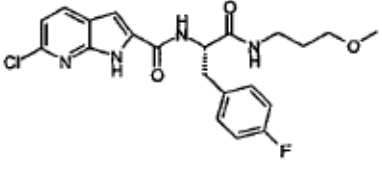
EJEMPLO 27315 Ácido 6-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil]amida

20

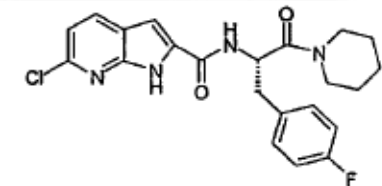
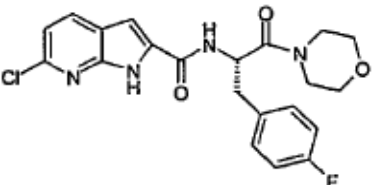
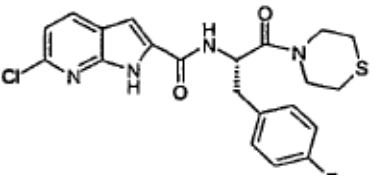
Se añadió a pirrolidina (11,5 mg, 0,14 mmoles) una solución de DIPEA (60 µl, 0,35 mmoles) en DMF (500 µl) seguida por ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 272**, 50 mg, 0,14 mmoles) en DMF (500 µl) y HOBt (23 mg, 0,15 mmoles) en DMF (500 µl) y se agitó la mezcla. Después de 5 min, se añadió EDCI (34,5 mg, 0,18 mmoles) en DMF (500 µl) y la reacción se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío, y a continuación se purificó el material bruto por purificación dirigida por masas para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 414,93 [M + H]⁺; RT = 3,77 min.

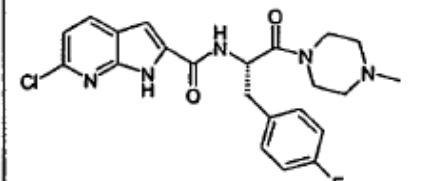
25

Los **EJEMPLOS 274-276** se prepararon del mismo modo:

Ejemplo	Estructura	m/z	RT (min)
274		430.92	3.46
275		471.92	3.51
276		432.92	3.79

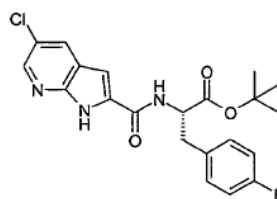
Los **EJEMPLOS 277-280** se prepararon del mismo modo, pero la purificación se realizó por trituración en metanol:

Ejemplo	Estructura	m/z	RT (min)
277		428.95	5.06
278		430.93	3.65
279		446.9	3.9

280		443.92	3.05
------------	---	---------------	-------------

EJEMPLO 281

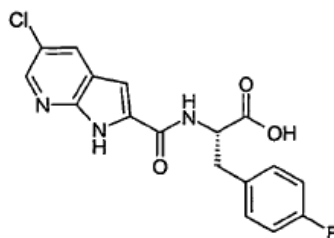
5 Éster *tert*-butílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico



A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 57**, 500 mg, 2,54 mmoles) en DMF (20 ml) se añadieron hidrocloreuro del éster *tert*-butílico del ácido 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-propiónico (**Preparación 114**, 701 mg, 2,54 mmoles), HOBt (344 mg, 2,54 mmoles) y DIPEA (1,4 ml, 7,88 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (634 mg, 3,31 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 40 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:99) para dar el compuesto del título. δ_{H} (CD₃OD): 1,42 (9H, s), 3,09 (1H, dd), 3,22 (1H, dd), 4,76 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,27 (2H, m), 8,06 (1H, d), 8,28 (1H, d); m/z (ES⁺) = 418 [M + H]⁺.

EJEMPLO 282

20 Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico

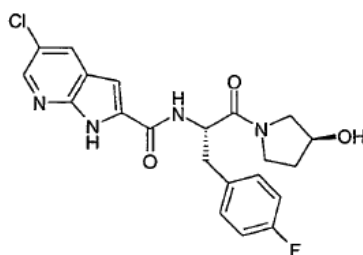


Se añadió ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24,3 mmoles) a una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (**EJEMPLO 281**, 107 mg, 1,21 mmoles) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió ulteriormente ácido trifluoroacético (2 ml)

y la reacción se agitó a t.a. durante 48 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido se repartió entre ácido clorhídrico 1N (50 ml) y acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título. δ_{H} (CD_3OD): 3,11 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 4,88 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,28 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,29 (1H, d); m/z (ES^+) = 362 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,67 min.

EJEMPLO 283

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluoro-bencil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida



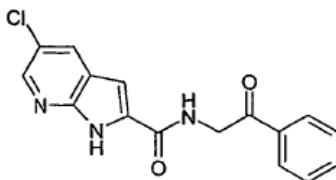
10

A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 57**, 34 mg, 0,17 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron hidrocloreuro de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 103**, 50 mg, 0,17 mmoles), HOBt (23 mg, 0,17 mmoles) y DIPEA (94 μl , 0,54 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (43 mg, 0,23 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica reunida se lavó con solución 2 N de hidróxido de sodio (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (7:93) dio el compuesto del título. m/z (ES^+) = 431 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,49 min.

20

EJEMPLO 284

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-(2-oxo-2-feniletíl)-amida



Se disolvieron ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (**Preparación 57**, 50 mg, 0,25 mmoles) hidrocloreuro de 2-aminoacetoacetona (48 mg, 0,28 mmoles) y DMTMM (85 mg, 0,31 mmoles) en THF (5 ml) y 4-metilmorfolina (31 μl , 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice elu-

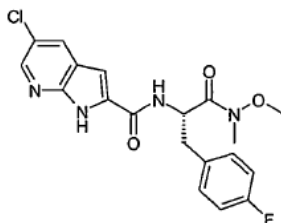
25

yendo con metanol:diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título. m/z (ES^+) = 314 $[M + H]^+$; RT = 3,47 min.

EJEMPLO 285

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-[2-(S)-(4-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]amida

5



Se disolvieron ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 282**, 300 mg, 0,08 mmoles) e hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (8 mg, 0,08 mmoles) en THF (5 ml) y 4-metilmorfolina (9 μ l, 0,08 mmoles). Se añadió a esto DMTMM (28 mg, 0,10 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución 2 N de hidróxido de sodio (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (1:24) para dar el compuesto del título. m/z (ES^+) = 405 $[M + H]^+$; RT = 3,69 min.

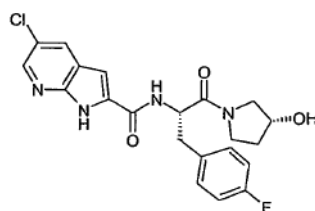
10

15

EJEMPLO 286

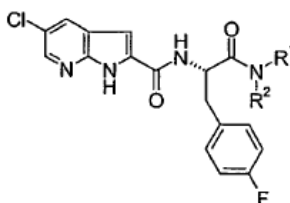
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]amida

20



25

A una solución de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 286**, 30 mg, 0,08 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió (*R*)-(+)-3-hidroxipirrolidina (7,2 mg, 0,08 mmoles), HOBt (11,2 mg, 0,08 mmoles) y DIPEA (30,3 μ l, 0,17 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (20,7 mg, 0,11 mmoles) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con solución 2 N de hidróxido de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El producto bruto se trituró en metanol para dar el compuesto del título. m/z (ES^+) = 431 $[M + H]^+$; RT = 3,44 min.

EJEMPLOS 287-294

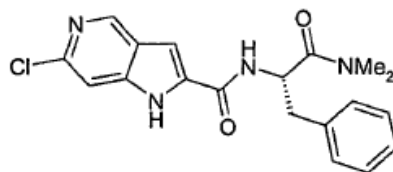
Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el método del **EJEMPLO 286** a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 282**) y la amina apropiada, con la excepción de que todos los compuestos se purificaron por purificación dirigida por masas.

Ejemplo	NR ¹ R ²	m/z	RT (min)
287		431	3.47
288		444	2.89
289		405	3.20
290		474	2.92
291		472	3.37
292		445	3.61
293		433	3.51
294		433	3.34

EJEMPLO 295

10

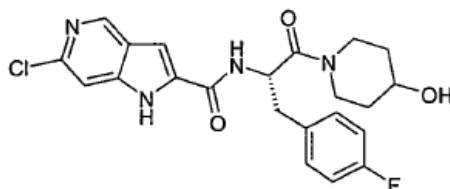
Ácido 6-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-2-carboxílico-(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida



A una solución de ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 116**, 47 mg, 0,24 mmoles) en DMF (5 ml, anhidra) se añadieron hidrocloreto de 2-(S)-amino-*N,N*-dimetil-3-fenilpropionamida (**Preparación 8**, 56 mg, 0,25 mmoles), DIPEA (131 μ l, 0,75 mmoles) y HOBt (40 mg, 0,26 mmoles) sucesivamente. La solución se agitó durante 5 min antes de la adición de EDCI (55 mg, 0,29 mmoles) en una sola porción. La solución resultante se agitó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua/salmuera (150 ml, 1:1). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), después de lo cual se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución diluida de HCl (1N, 50 ml), solución diluida de NaOH (1M, 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía flash en columna eluyendo con tolueno/acetona (3:1) dio el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 2,88, 3,05 (6H, 2s), 3,18, 3,28 (2H, 2 dd), 5,41 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,28-7,34 (6H, m), 8,17 (1H, d), 8,68 (1H, s), 10,58 (1H, br s), m/z (ES⁺) = 371,13 [*M* + H]⁺; RT = 3,28 min.

EJEMPLO 296

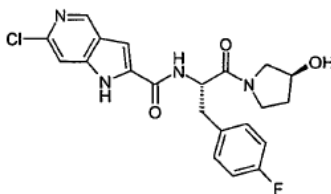
Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 295** a partir de ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (**Preparación 116**) e hidrocloreto de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 20**). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:19) para dar el compuesto del título δ_H (CD₃OD): 1,16- 1,88 (4H, 3m), 3,04-3,19 (4H, m), 3,69-4,16 (3H, 2m), 5,31 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,29 (3H, m), 7,42 (1H, s), 8,67 (1H, s); m/z (ES⁺) = 444,89 [*M* + H]; RT = 3,27 min.

EJEMPLO 297

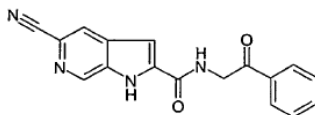
Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-(S)-(4-fluorobencil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida



El compuesto del título se preparó como se reseña en el **EJEMPLO 295** a partir de ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 116**) e hidrocloreto de 2-(*S*)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona (**Preparación 103**). El producto bruto se recristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título. δ_{H} (CD₃OD): 1,77-1,98 (2H, m), 3,08-3,88 (6H, 6m), 4,30, 4,42 (1H, 2m), 5,07, 5,09 (1H, 2m), 7,00 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,43 (1H, m), 8,67 (1H, s); m/z (ES⁺) = 430,90 [$M + H$]⁺; RT 3,29 min.

EJEMPLO 298

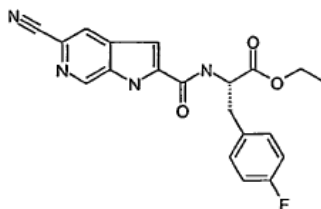
10 Ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico-(2-oxo-2-feniletil)amida



A una solución de ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico (**Preparación 62**, 0,035 g, 0,19 mmoles) en THF (15 ml) bajo argón se añadieron hidrocloreto de 2-aminoacetofenona (0,036 g, 0,21 mmoles), N-metilmorfolina (25 μm , 0,23 mmoles) y DMTMM (0,072 g, 0,27 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo ulteriormente con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico reunido se lavó con NaOH 1N (40 ml), cloruro de sodio saturado (40 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en hexano/acetato de etilo (1:2) y se recristalizó en metanol para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 304 [$M + H$]⁺; RT = 4,37 min.

EJEMPLO 299

25 Éster etílico del ácido 2-[(5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carbonil)amino]-3-(*S*)-(4-fluorofenil)propiónico

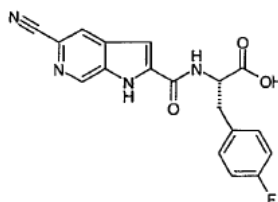


A una solución de hidrocloreto del éster etílico del ácido 2-amino-3-(*S*)-(4-fluorofenil)propiónico (0,530 g, 2,14 mmoles) en DMF (15 ml) se añadieron DIPEA (1,3 ml, 7,49 mmoles), HOBt (0,290 g, 2,14 mmoles), 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico

(**Preparación 62**, 0,400 g, 2,14 mmoles) y EDCI (0,492 g, 2,57 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se repartió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo ulteriormente en acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos
 5 reunidos se lavaron con NaHCO₃ saturado (75 ml), cloruro de sodio saturado (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 381 [M + H]⁺; RT = 4,79 min.

EJEMPLO 300

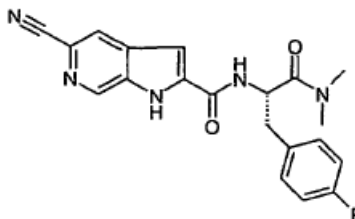
10 Ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico



A una solución de éster etílico del ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 299**, 0,800 g, 2,1 mmoles) en metanol/agua (2:1) se añadió NaOH 1N (4,2 ml, 4,2 mmoles) y se agitó a t.a. durante 16 h.
 15 La mezcla de reacción se concentró a vacío para eliminar el metanol. Se añadió agua (150 ml) al residuo y se lavó con acetato de etilo (2 x 75 ml). La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 4 utilizando HCl 2 N. El precipitado formado se aisló y se lavó con agua y éter para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 353 [M + H]⁺; RT = 3,27 min.

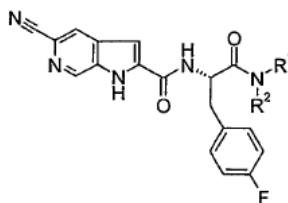
EJEMPLO 301

20 Ácido 5-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico-[1-dimetilcarbamoyl-2-(S)-(4-fluorofenil)etil]amida



A una solución de hidrocloreto de N-dimetilamina (0,006 g, 0,07 mmoles) en DMF (6 ml) se añadieron DIPEA (37 µl, 0,21 mmoles), HOBt (0,009 g, 0,07 mmoles), ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 300**, 0,025 g, 0,07 mmoles) y EDCI (0,016 g, 0,084 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, se concentró luego a vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo ulteriormente con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO₃
 25

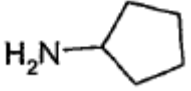
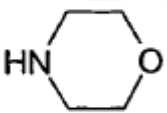
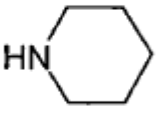
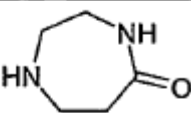
saturado (50 ml), cloruro de sodio saturado (75 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título. m/z (ES^+) = 380 [$M + \text{H}$] $^+$; RT = 3,45 min.

EJEMPLOS 302-307

5

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el método del **EJEMPLO 301** a partir de ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico (**EJEMPLO 300**) y la amina apropiada.

Ejemplo	Amina	m/z	RT (min)
302		422	3.36
303		422	3.32

5	304		420	3.92
10	305		422	3.44
15	306		420	3.72
20	307		449	3.26

20 **Actividad de GP in vitro**

Materiales

α -D-glucosa-1-fosfato (sal disódica), glucógeno, D-glucosa, Hidrocloruro de Verde Malaquita, molibdato de amonio tetrahidratado, BSA, HEPES y fosforilasa a de músculos de conejo (P1261) se adquirieron de Sigma. Todos los restantes reactivos eran de calidad analítica.

Método

Ensayo de glucogeno-fosforilasa *in vitro*:

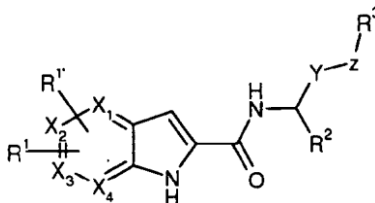
Se desarrolló un ensayo para actividad de glucogeno-fosforilasa en la dirección inversa basado en el método descrito por Engers *et al.*, *Can. J. Biochem.*, **1970**, *48*, 746-754]. Se reconstituyó glucogeno-fosforilasa a de músculos de conejo (Sigma) en una concentración stock de 100 μ g/ml en Tris/HCl 25 mM. Se midió el pH en una placa de 96 pocillos en un volumen final de 100 μ l que contenía Hepes 50 mM de pH 7,2, glucosa 7,5 mM, glucosa-1-fosfato 0,5 mM y 1 mg/ml de glucógeno. Después de incubación a 30°C durante 30 min, el fosfato inorgánico liberado a partir de glucosa-1-fosfato se midió por la adición de 150 μ l de solución verde malaquita/molibdato preparada como sigue: 5 ml de molibdato de amonio al 4,2% en HCl 4 N, 15 ml de verde malaquita al 0,045%, y 50 μ l de Tween 20. Después de 30 minutos de incubación a t.a. , se midió la absorbancia a 620 nm. Para la deter-

minación de CI_{50} , se añadieron 10 μ l de una dilución seriada de compuesto (100 μ M a 0,004 μ M) en DMSO a cada reacción por duplicado con la concentración equivalente de DMSO añadida a la reacción de control no inhibida. Se obtuvieron luego curvas de respuesta a la dosis representando gráficamente el % de inhibición frente al \log_{10} de la concentración de compuesto. La CI_{50} se define como la concentración de compuesto que produce un 50% de inhibición en las condiciones de ensayo descritas.

Los **EJEMPLOS** tienen una CI_{50} de < 1 mM. Verbigracia, los **EJEMPLOS** 1-20, 22, 27 y 30-48 demostraban eficacia por medida de los valores de CI_{50} comprendidos en el intervalo de 62,8-0,07 μ M. Los **EJEMPLOS** 21, 23-26, 28 y 29 proporcionaban CI_{50} de 100 μ M o mayores. Es ventajoso que el valor CI_{50} medido sea inferior a 100 μ M. Es todavía más ventajoso que el valor CI_{50} sea inferior a 50 μ M. Es aún más ventajoso que el valor CI_{50} sea inferior a 5 μ M, y es aún más ventajoso que el valor CI_{50} sea inferior a 0,05 μ M.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ tiene que ser N y los otros tienen que ser C;

R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, o etinilo;

R₂ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, COOR⁶, COR⁶, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo-, hidroxilC₁₋₄alquilo-, cicloalquilo, cicloalquilC₁₋₄alquilo-, arilo, arilC₁₋₄alquilo-, hetarilo, o hetarilC₁₋₄alquilo-, en
10 donde cualquiera de los anillos arilo o hetarilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

Y es un enlace directo, C₁₋₂alquilo, o -CH(OH)-;

Z es CH₂, -C(O)-, -O-, >NH, >N(C₁₋₄alquilo), >N(C₃₋₆cicloalquilo), o está ausente;

15 pero cuando Y es -CH(OH)-, Z o R³ tienen que estar unidos a Y por un enlace carbono-carbono;

R³ es hidrógeno, -COOH, -COOC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo, arilC₁₋₄alquilo-, arilo, -C₁₋₄alquilarilo, hetarilo, -C₁₋₄alquilhetarilo, cicloalquilo, -C₁₋₄alquilcicloalquilo, heterociclilo o -C₁₋₄alquilheterociclilo, en donde cualquiera de los anillos está sustituido opcionalmente
20 con 1-3 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, -NHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -C₁₋₄alquilNHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -NR⁷R⁸, -C₁₋₄alquilNR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄alcoxi-, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo-, -COOH, -COOC₁₋₄alquilo, -NHC(O)R⁹, -C₁₋₄alquilNHC(O)R⁹, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alquilC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, hidroxilo, hidroxilC₁₋₄alquilo-, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄alquilo), -SO₂NR¹¹R¹²,
25 heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, fenilC₁₋₂alcoxi, o fenilC₁₋₂alquilo, en donde fenilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterocíclico pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

30 o R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄alquiloR⁵);

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₃alquilo, -C₂₋₃alquil-NR⁷R⁸, -C₃₋₆cicloalquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxilC₁₋₄alquilo- sustituido además opcionalmente con hidroxilo, C₁₋₂alcoxiC₂₋₄alquilo-, o C₁₋₂alquil-S(O)_n-C₂₋₃alquilo-;

n es 0, 1 ó 2;

R⁵ es hidrógeno, hidroxidC₂₋₃alquilo-, C₁₋₂alcoxi, C₁₋₂alcoxiC₁₋₄alquilo-, o arilo, hetarilo, o heterociclilo;

en donde un anillo R⁵ heterociclilo nitrogenado está monosustituido opcionalmente en el nitrógeno del anillo con C₁₋₄alquilo, bencilo, benzoilo, C₁₋₄alquil-C(O)-, -SO₂C₁₋₄alquilo, 5 -SO₂NR¹³R¹⁴, C₁₋₄alcoxycarbonilo, o aril(C₁₋₄alcoxi)carbonilo; y en donde los anillos R⁵ están monosustituidos opcionalmente en un carbono del anillo con halógeno, ciano, C₁₋₄alquil-C(O)-, C₁₋₄alquil-SO₂-, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxid, -NR¹³R¹⁴, hidroxid, hidroxidC₁₋₄alquilo-, carbamoílo, o C₁₋₄alquilcarbamoílo-, con la condición de que no se incluye ningún nitrógeno cuaternizado; o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterocíclico pueden formar 10 opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

R⁶ es C₁₋₄alquilo, arilo o hetarilo;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, o CO(C₁₋₄alquilo);

R⁹ es C₁₋₄alquilo, o C₃₋₆cicloalquilo;

15 R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, o C₃₋₆cicloalquilo;

R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo, o junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 6 miembros;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₄alquilo; y

en donde no existe enlace alguno nitrógeno-oxígeno, nitrógeno-nitrógeno o nitrógeno-halógeno en el enlace de los tres componentes -Y-Z-R³ unos con otros; 20

con la condición de que el compuesto no es 2R,4S,5S-6-ciclohexil-5-(6'-azaindol-2'-ilcarbonilamino)-2-(2'-metilpropil)-gamma-hexanolactona.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es N.

25 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₁ es N.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₂ es N.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, o una 30 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₄ es N.

6.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R^{1'} son cada uno independientemente halógeno, ciano o hidrógeno.

7.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 35 o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R¹ y R^{1'} es hidrógeno y el otro es un grupo 5-halo o 5-ciano.

8.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un enlace directo o C₁₋₂ alquilo.

5 9.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Z es -C(O)-.

10.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 6 a 9, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde

X₃ es N;

Y es un enlace directo o C₁₋₂ alquilo; y

10 Z es -C(O)-.

11.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un enlace directo.

15 12.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, arilo o arilC₁₋₄ alquilo-, en donde el anillo arilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄ alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.

20 13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es bencilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes halógeno.

25 14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es heterociclilo, -C₁₋₄alquilheterociclilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, -NHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -C₁₋₄alquilNHC(O)O(C₁₋₄alquilo), -NR⁷R⁸, -C₁₋₄alquilNR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo-, -COOH, -COOC₁₋₄alquilo, -NHC(O)R⁹, -C₁₋₄alquilNHC(O)R⁹, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alquilC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, hidroxilo, hidroxiloC₁₋₄alquilo-, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄alquilo), -SO₂NR¹¹R¹²,

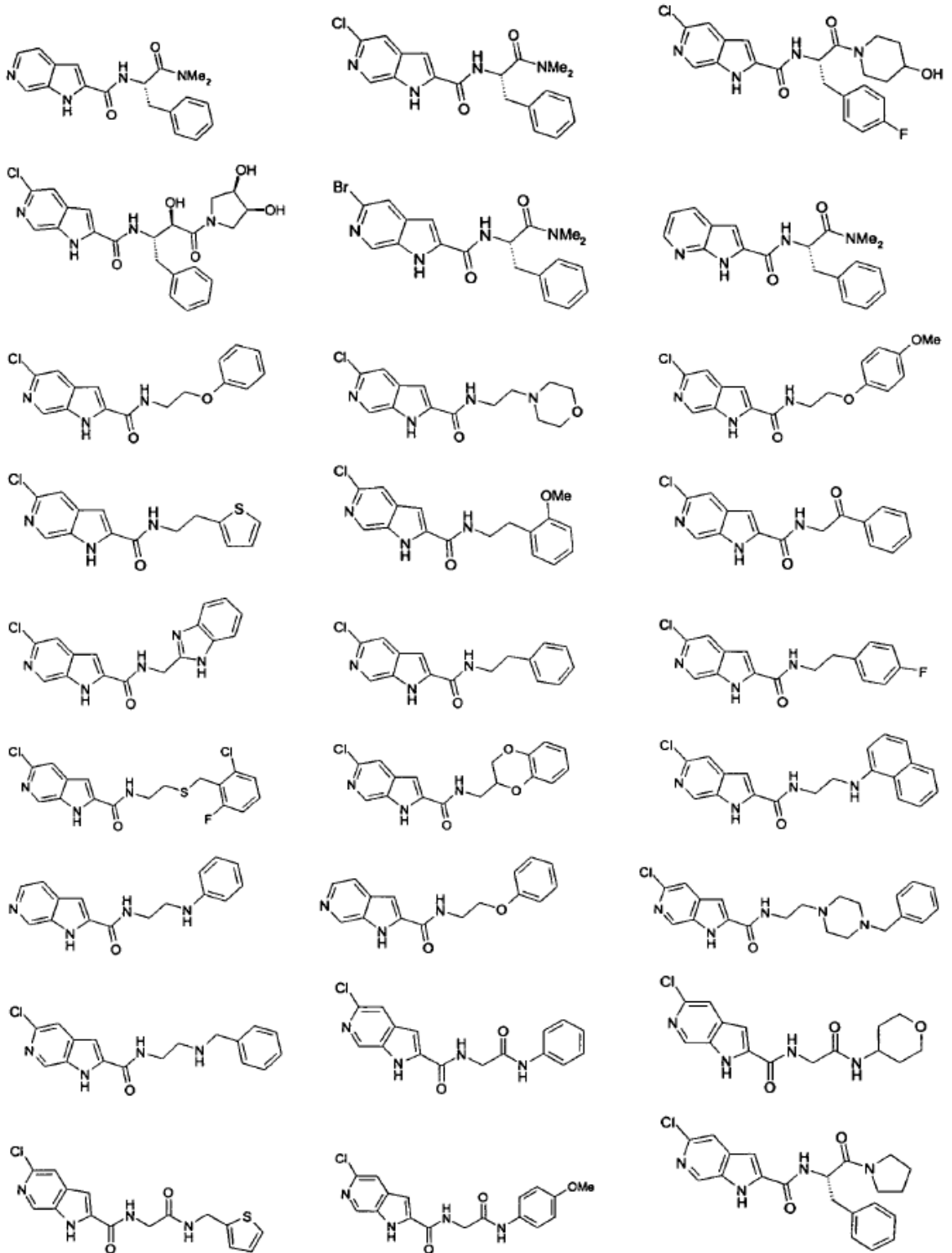
30 heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, fenilC₁₋₂alcoxi, o fenilC₁₋₂alquilo, en donde fenilo está sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes independientes halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄alquilo, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; o dos enlaces en un carbono del anillo del grupo heterociclilo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O); o R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄alquiloR⁵).

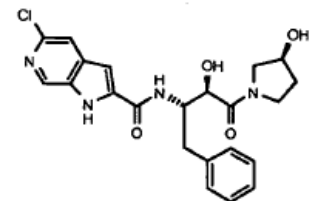
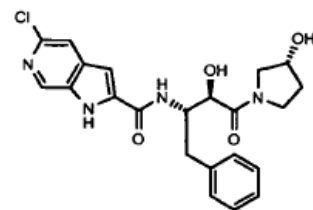
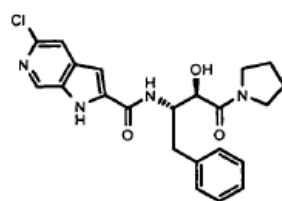
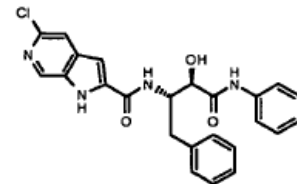
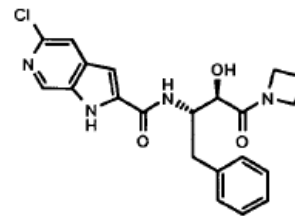
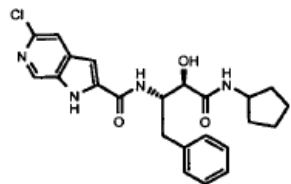
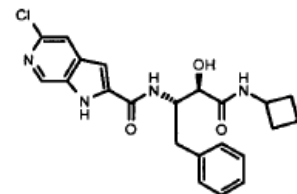
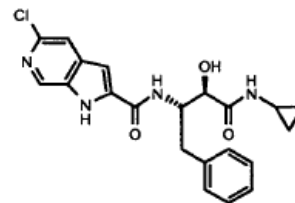
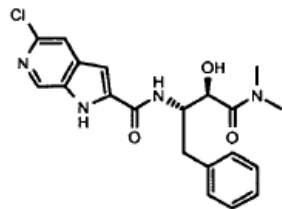
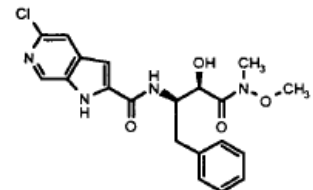
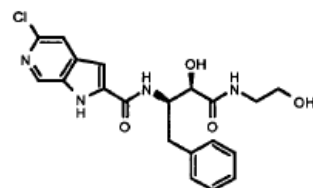
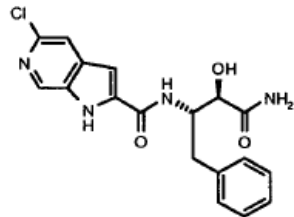
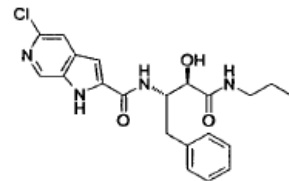
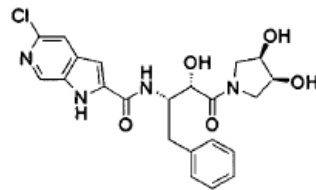
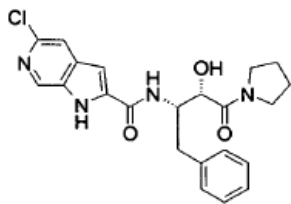
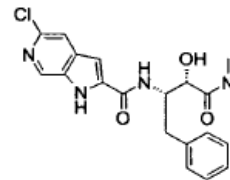
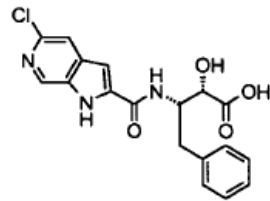
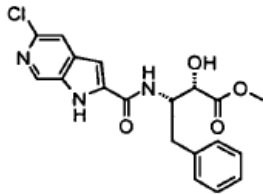
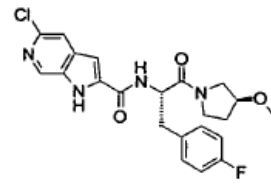
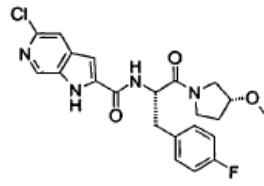
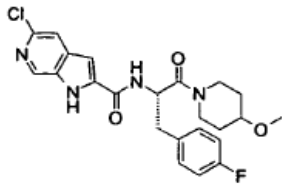
35 15.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R³ es un grupo heterociclilo nitrogenado opcionalmente sustituido, unido a Z por un átomo de nitrógeno del anillo; o R³ es -NR⁴R⁵, o -NR⁴(-C₁₋₄alquiloR⁵).

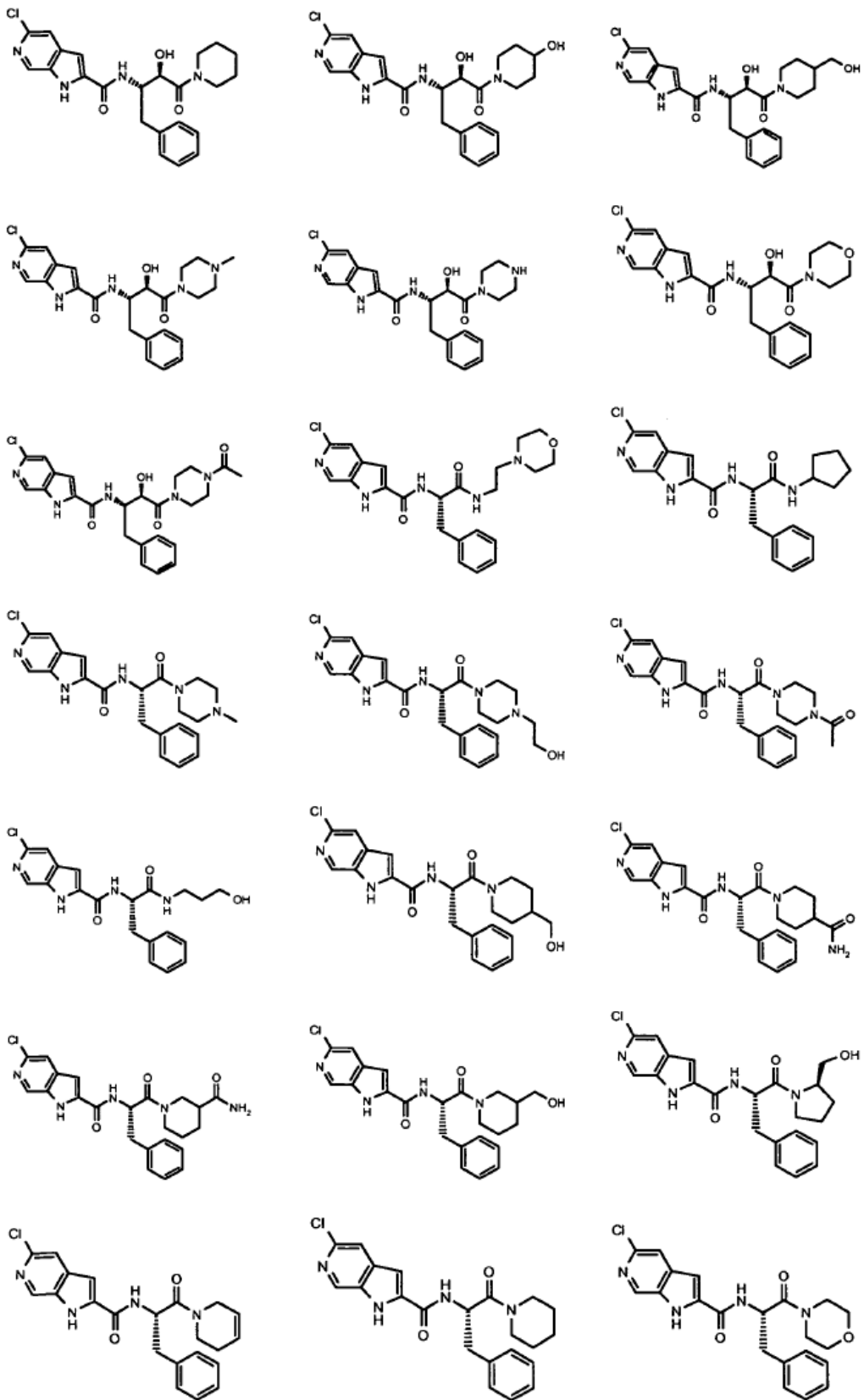
16.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^3 es un grupo heterociclilo nitrogenado opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros.

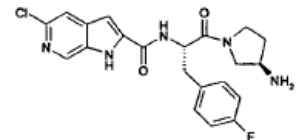
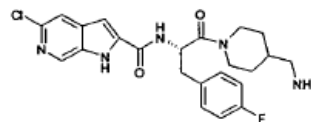
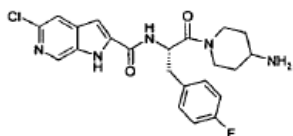
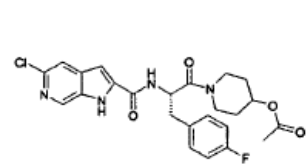
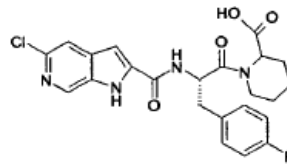
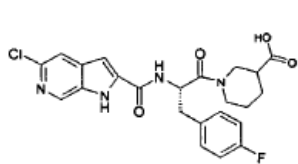
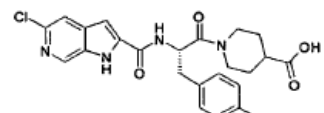
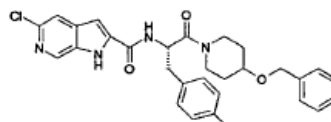
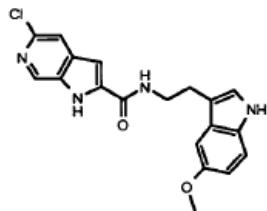
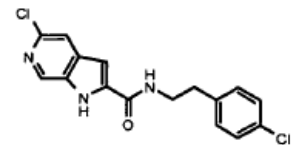
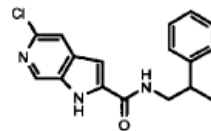
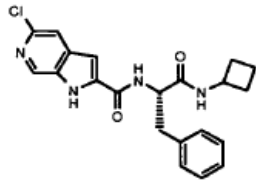
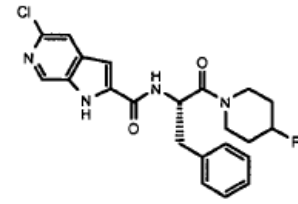
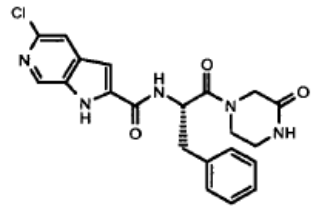
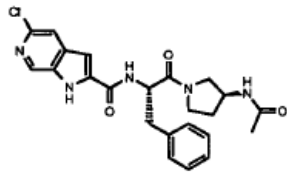
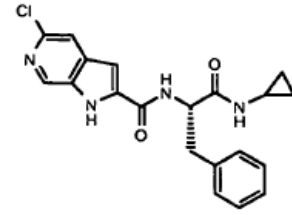
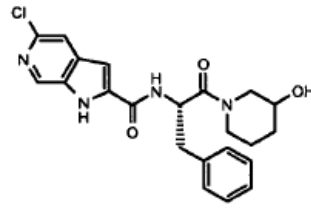
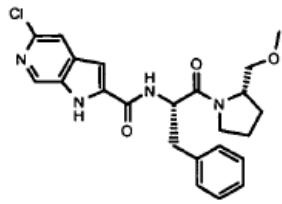
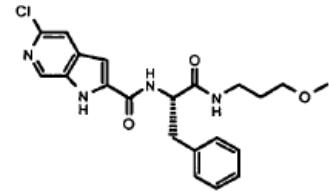
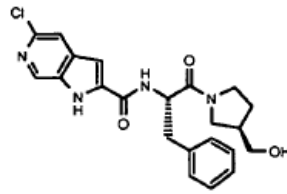
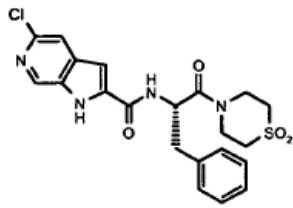
17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo
5 opcionalmente sustituido con hidroxilo.

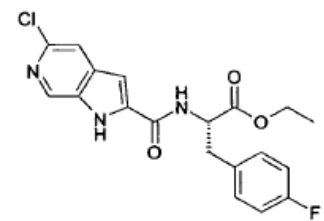
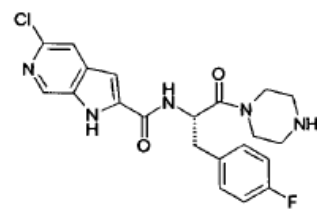
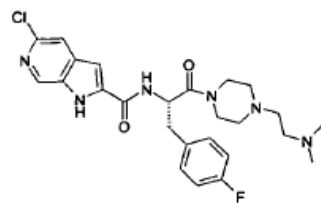
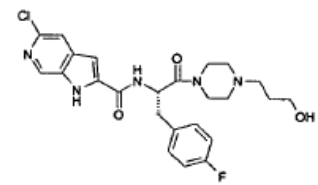
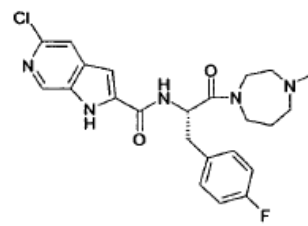
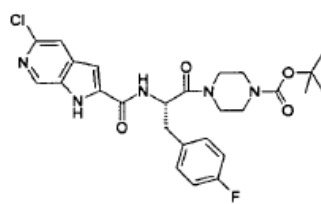
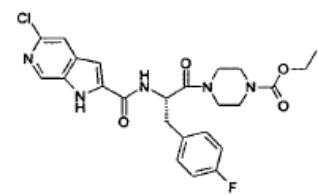
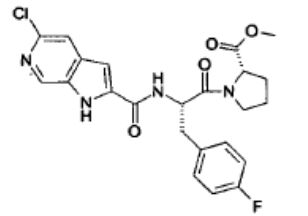
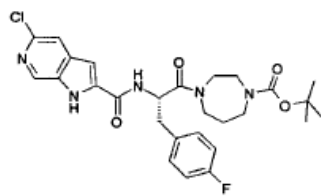
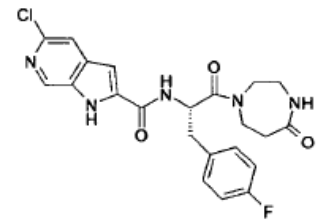
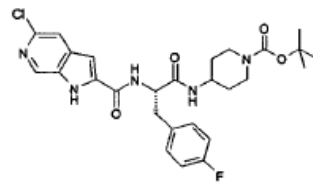
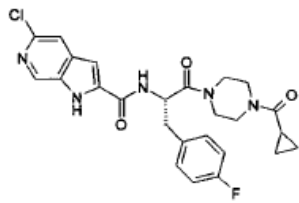
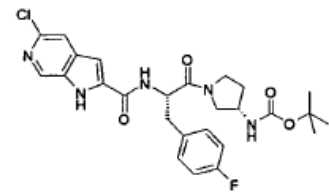
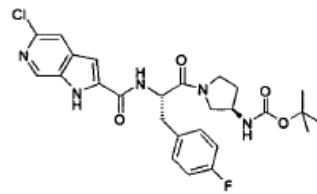
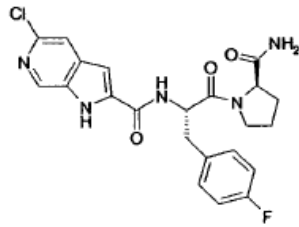
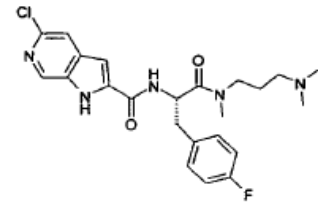
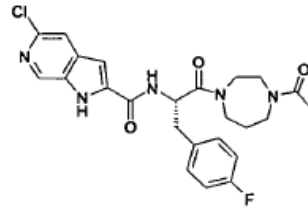
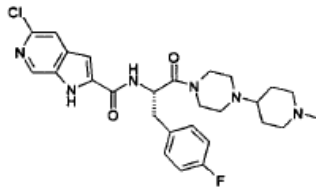
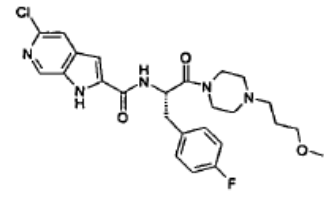
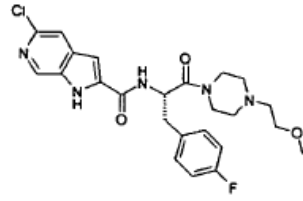
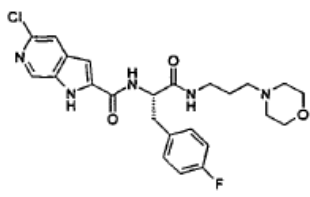
18.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:

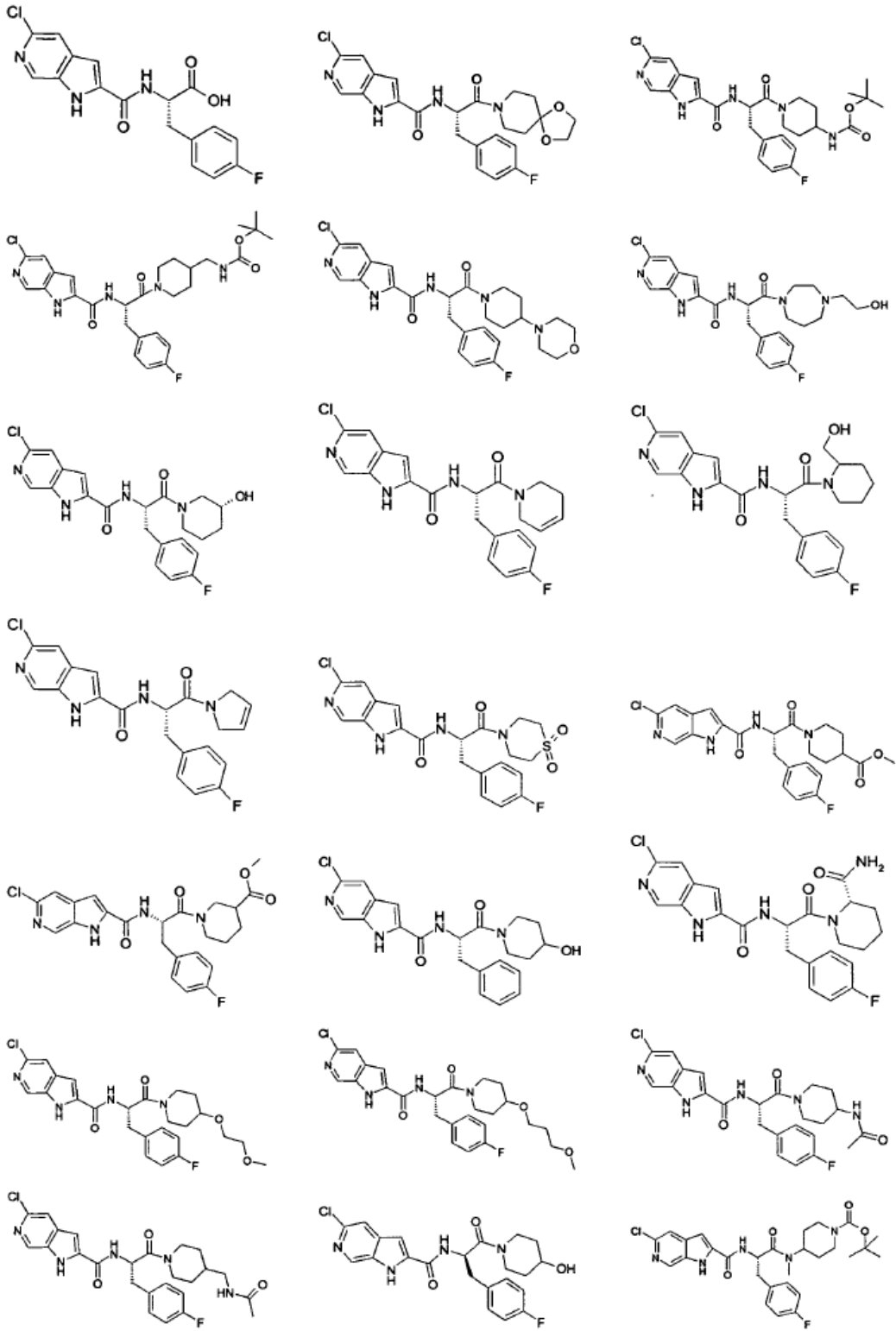


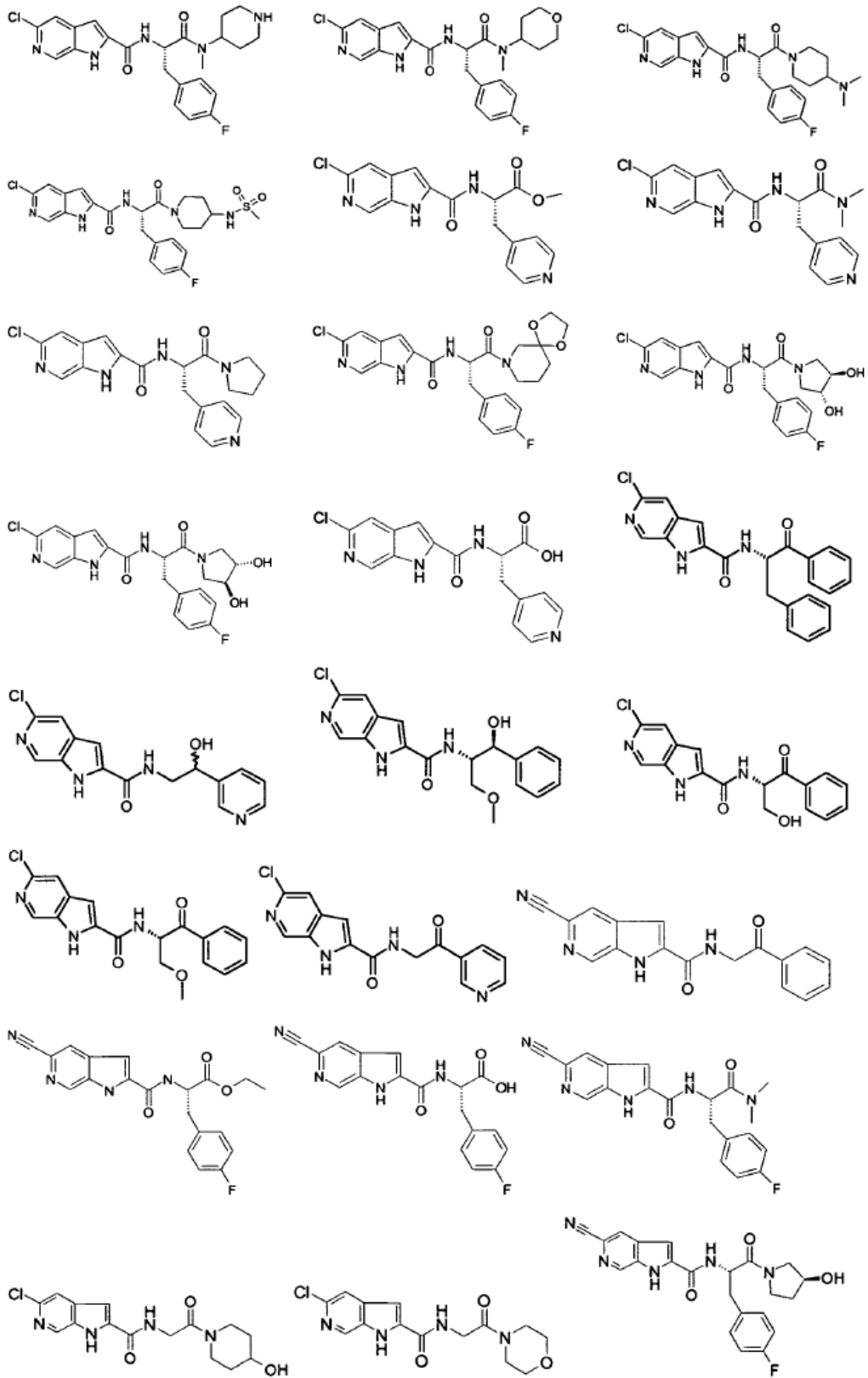


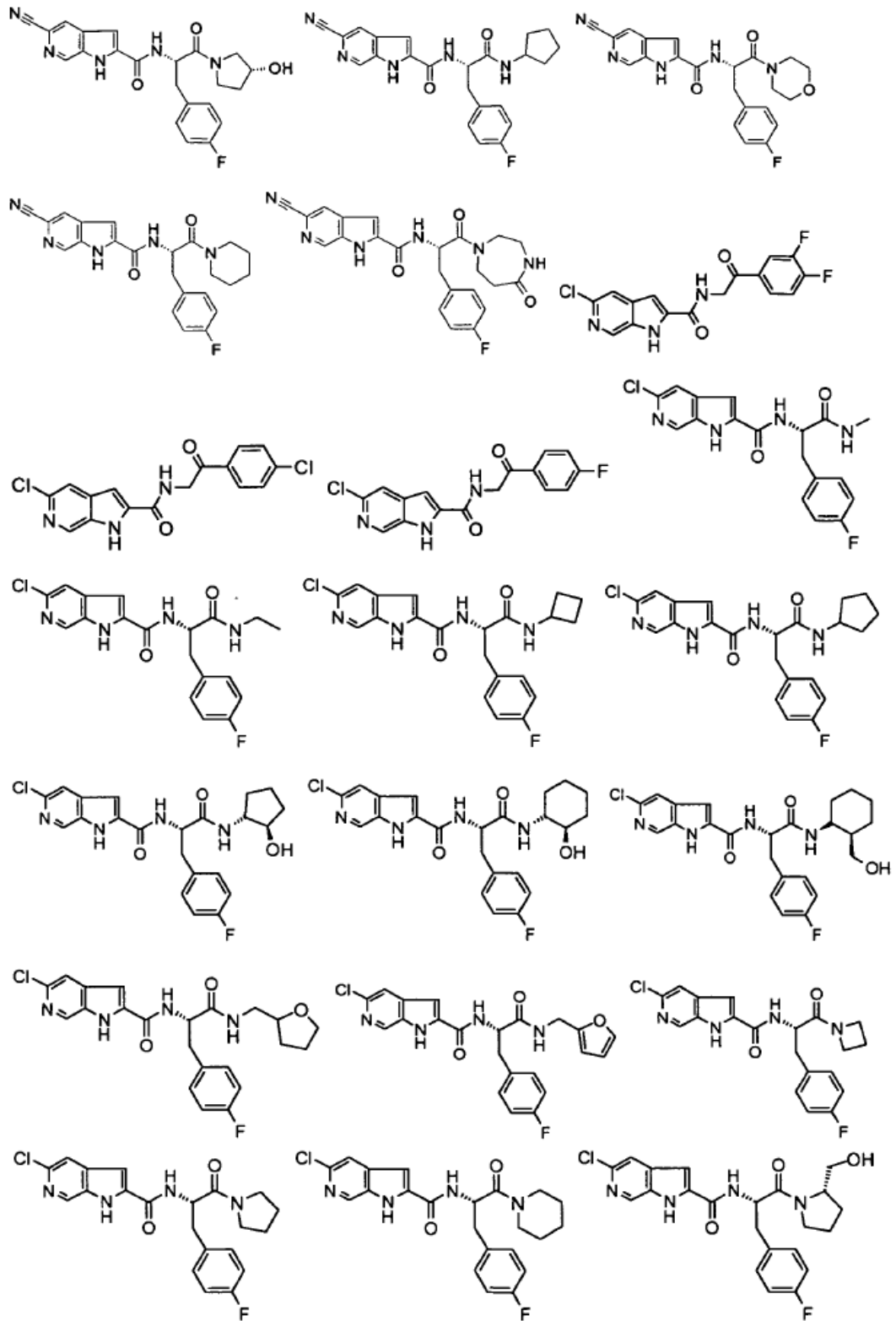


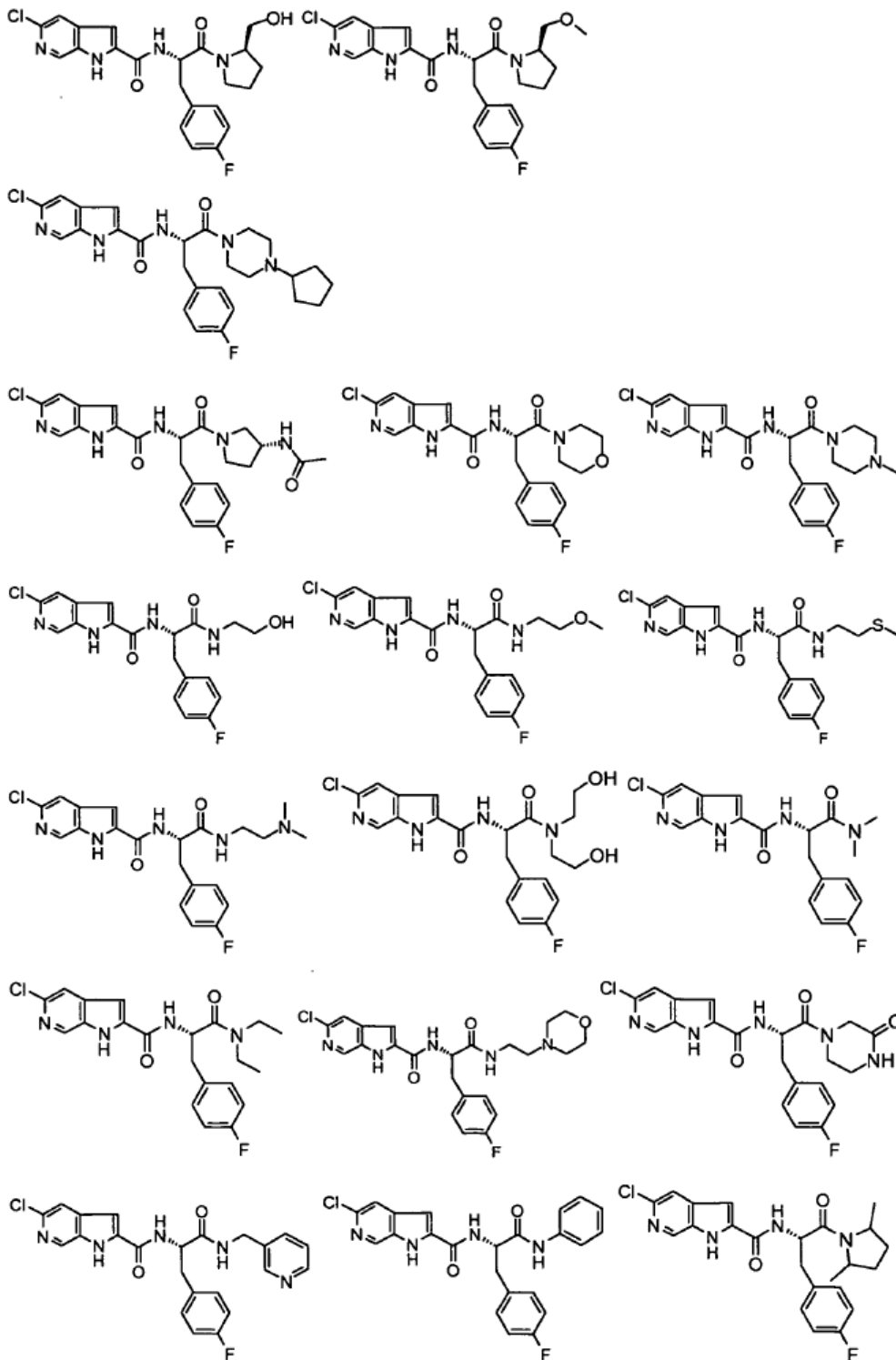


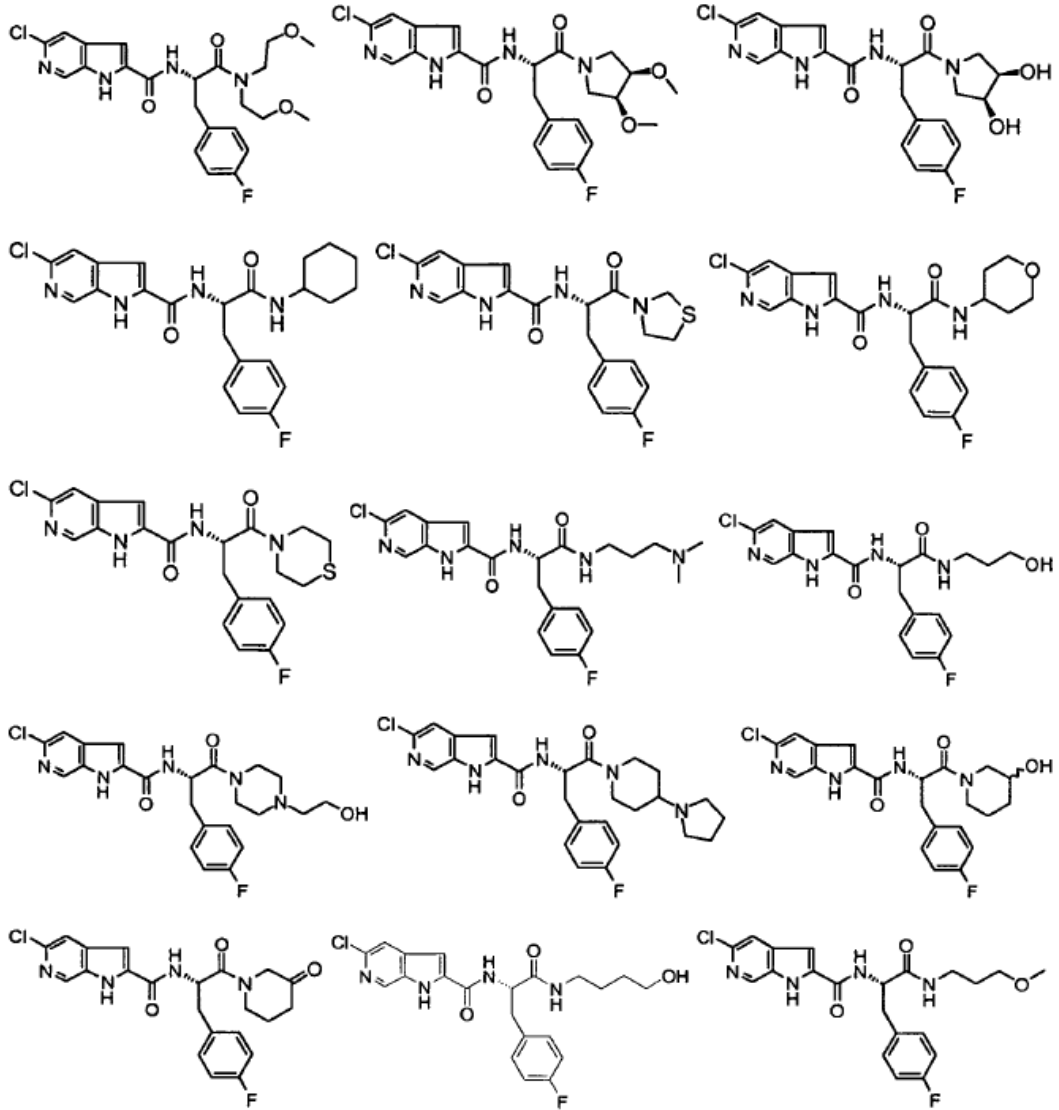


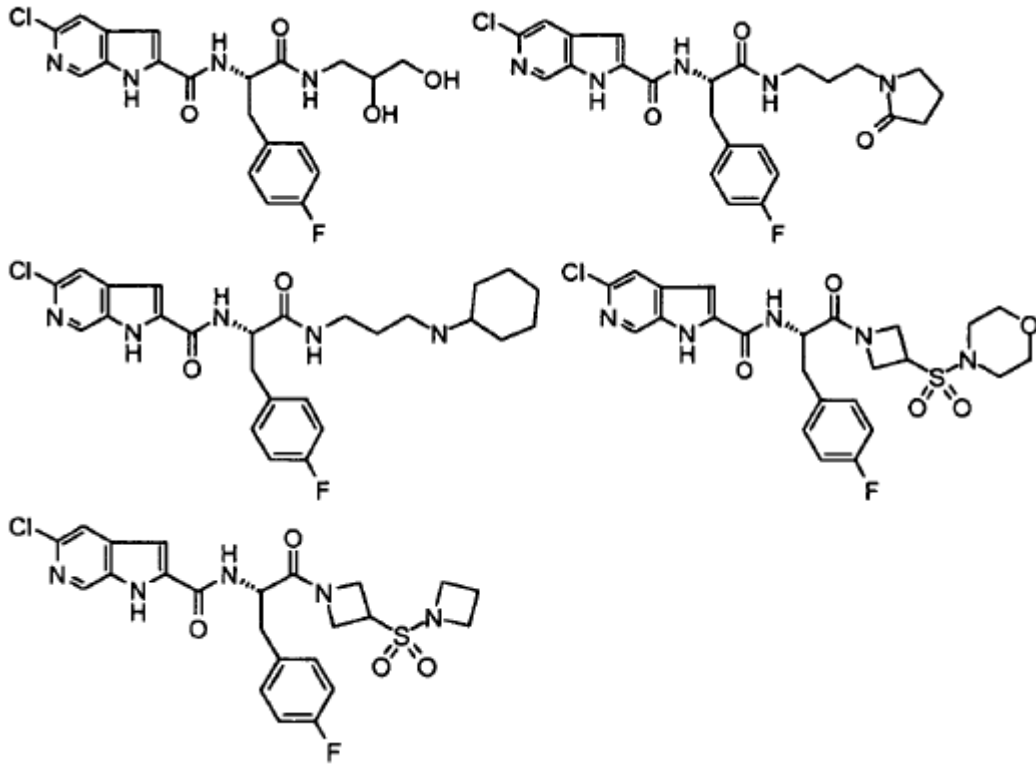








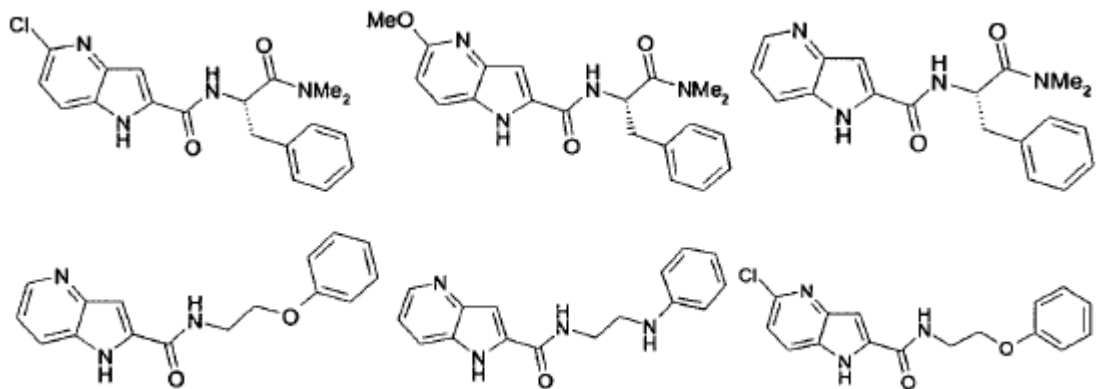




5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

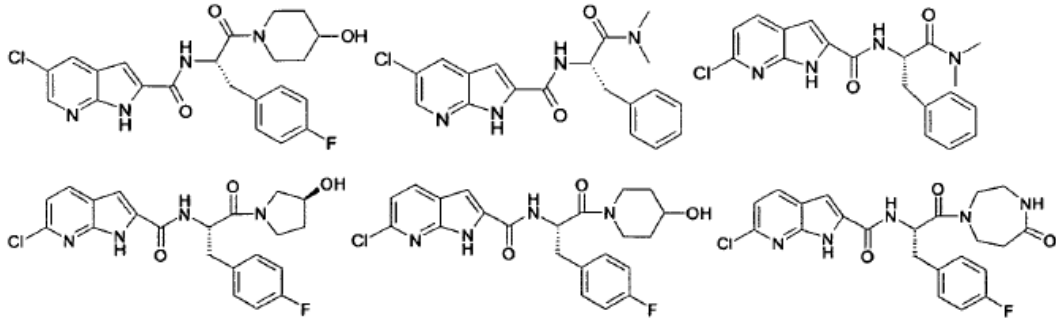
19.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:



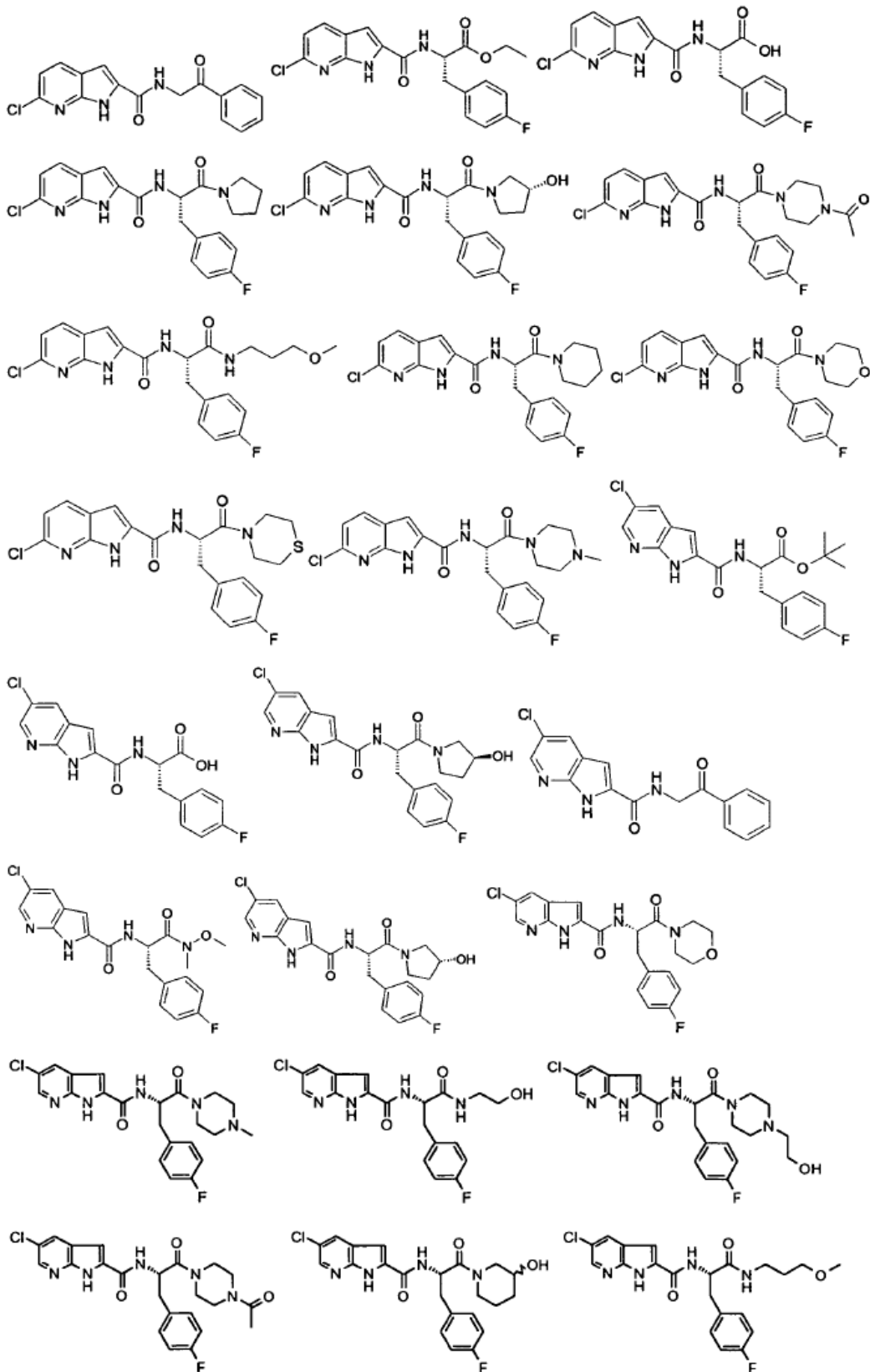
10

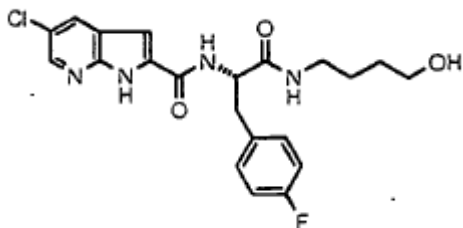
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:



5

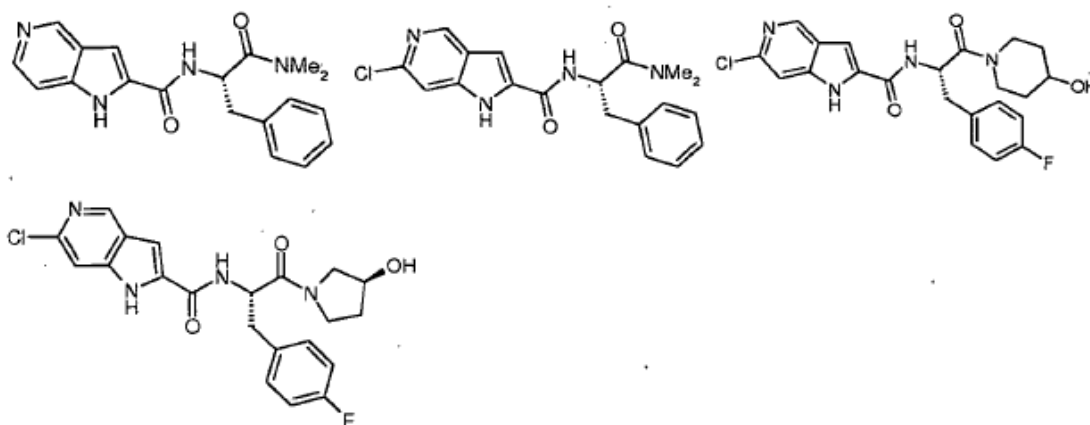




o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

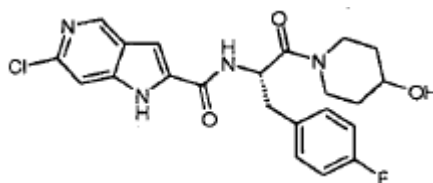
21.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23.- Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

24.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hiperglucemia o diabetes.

25.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la pre-

vención de la diabetes en un humano que padece hiperglucemia pre-diabética o tolerancia deteriorada a la glucosa.

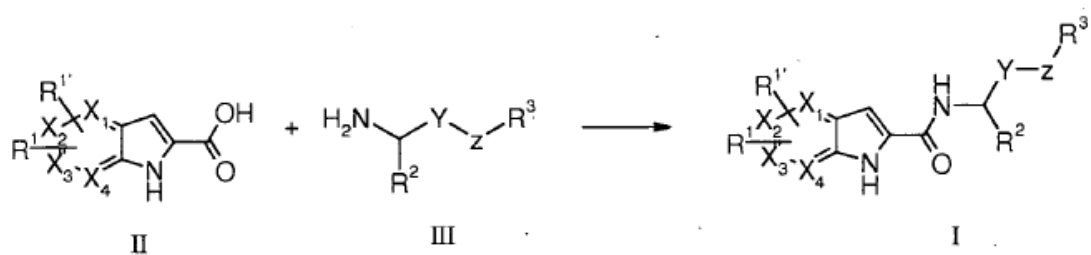
26.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, aterosclerosis o isquemia de miocardio.

27.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en cardioprotección.

28.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27.

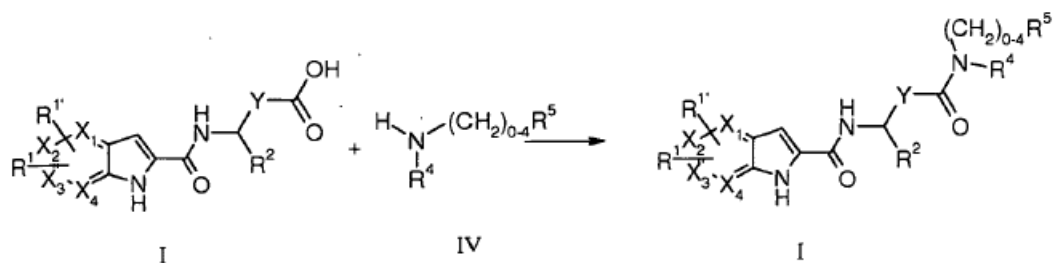
29.- Un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

a)



acoplamiento de un ácido pirrolopiridina-2-carboxílico de Fórmula (II), o un derivado protegido o activado del mismo, con una amina de Fórmula (III); o

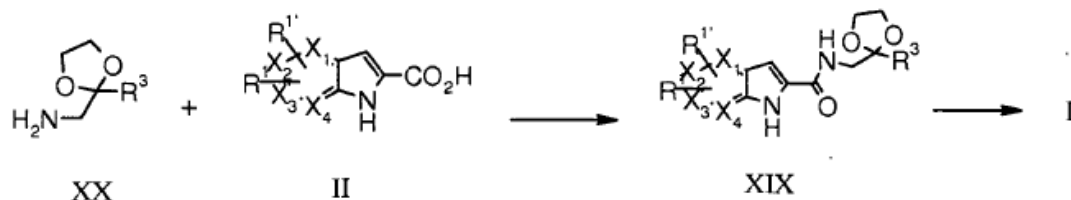
b)



para los compuestos de Fórmula (I) en los que Z es C=O y R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁴(-C₁₋₄ alquiloR⁵), acoplamiento de un ácido carboxílico de Fórmula (I), o un derivado protegido

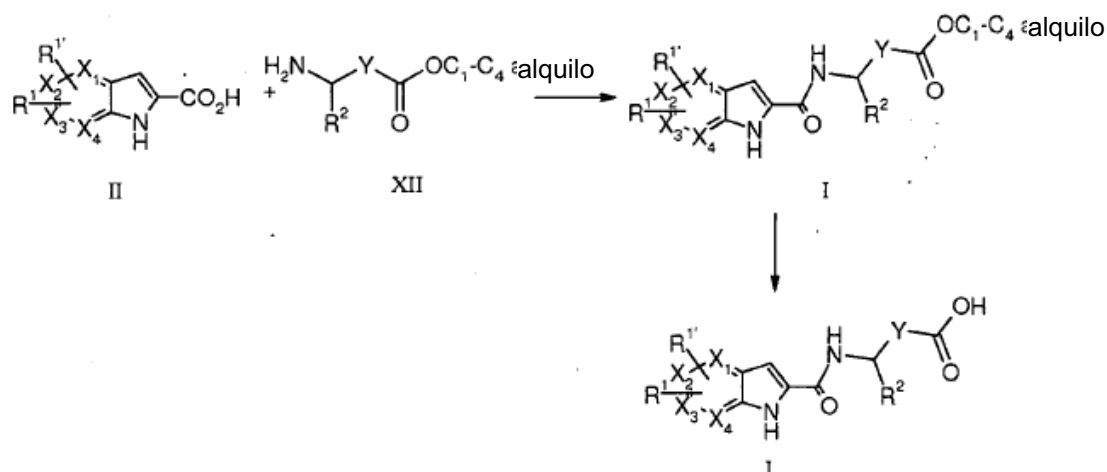
o activado del mismo, en donde Z está ausente y R³ es -CO₂H, con una amina de Fórmula (IV); o

c)



5

para los compuestos de Fórmula (III) en donde R² es H, Y es un enlace directo, Z es -C(O)- y R³ es -arilo o -heterarilo, acoplamiento de un compuesto de Fórmula (XX) con un compuesto de Fórmula (II) en condiciones estándar de acoplamiento para dar un compuesto de Fórmula (XIX), seguido por eliminación del grupo cetal en presencia de ácido; o



10

d)

para los compuestos de Fórmula (I) en donde Z es C=O y R³ es C₁₋₄ alcoxi, acoplamiento de un compuesto de Fórmula (II), o un derivado protegido o activado del mismo, y un compuesto de Fórmula (XII); o

15

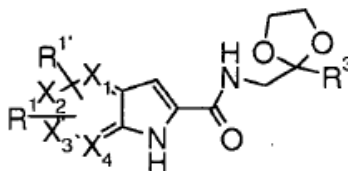
e) para los compuestos de Fórmula (I) en donde Z está ausente y R³ es -CO₂H, hidrólisis de los ésteres de los compuestos de Fórmula (I) en donde Z es C=O y R³ es un grupo C₁₋₄ alcoxi.

30.- Un compuesto seleccionado de:

20

- ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico;
- ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-2-carboxílico;

- ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 6-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 5 ácido 5-etinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico;
 ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico; y
 10 ácido 6-ciano-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico;
 o un C₁₋₄alquiléster de uno cualquiera de los mismos.
 31.- Un compuesto de Fórmula (XIX):



XIX

- en donde R¹, R^{1'}, X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se define en la reivindicación 1 y R³ es -
 15 arilo o -heterilo.

32.- 4-(S)-(4-fluorobencil)oxazolidina-2,5-diona.