



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 324 173**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01)

C07K 5/097 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05821654 .0**

(96) Fecha de presentación : **02.12.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1819332**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

(54) Título: **Amidas del ácido pirrolopiridin-2-carboxílico.**

(30) Prioridad: **02.12.2004 US 632461 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2009

(73) Titular/es: **Prosidion Limited**
Windrush Court Watlington Road
Oxford, Oxfordshire OX4 6LT, GB

(72) Inventor/es: **Krulle, Thomas Martin;**
Rowley, Robert John y
Thomas, Gerard Hugh

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Amidas del ácido pirrolopiridin-2-carboxílico.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a amidas del ácido pirrolopiridin-2-carboxílico. En particular, la presente invención se refiere a amidas del ácido pirrolopiridin-2-carboxílico que son inhibidores de glucógeno fosforilasa.

10 La diabetes de tipo I dependiente de insulina y la diabetes de tipo II no dependiente de insulina continúan presentando dificultades de tratamiento incluso aunque existen regímenes clínicamente aceptados que incluyen dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos, e insulina. El tratamiento depende del paciente; por lo tanto, todavía existe la necesidad de nuevos agentes hipoglucémicos, particularmente aquellos que se pueden tolerar mejor con unos pocos efectos adversos.

15 El hígado y algunos otros órganos producen glucosa rompiendo el glucógeno o sintetizando glucosa a partir de moléculas precursoras pequeñas, elevando de ese modo los niveles de azúcar en la sangre. La ruptura del glucógeno está catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa. En consecuencia, la inhibición de la glucógeno fosforilasa ("GP") puede reducir los niveles elevados de azúcar en sangre en pacientes diabéticos.

20 De forma similar, la hipertensión y sus patologías asociadas, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, lipidemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia se han asociado con niveles elevados de insulina (hiperinsulinemia), que pueden conducir a niveles anormales de azúcar en sangre. Además, se puede producir isquemia del miocardio. Tales enfermedades se pueden tratar con agentes hipoglucémicos, incluyendo compuestos que inhiben la glucógeno fosforilasa. 25 También se han descrito los efectos cardioprotectores de los inhibidores de la glucógeno fosforilasa, por ejemplo tras la lesión por reperfusión (véase, por ejemplo, Ross *et al.*, American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, Mar 2004, 286(3), H1177-84). En consecuencia, se acepta que los compuestos que inhiben la glucógeno fosforilasa (véase, por ejemplo, la patente U.S. n° 6.297.269) son útiles en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, aterosclerosis o isquemia del miocardio. No obstante, sería deseable obtener otros nuevos compuestos que inhibiesen la glucógeno fosforilasa.

30 R. Kurukulasuriya, J.T. Link, *et al.*, Current Medicinal Chem., 10:99-121(2003) describe "Prospects for Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production". R. Kurukulasuriya, J.T. Link, *et al.*, Current Medicinal Chem., 10: 123-153(2003) describe "Potential Drug Targets and Progress Towards Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production".

35 La patente U.S. n° 6.297.269 y la patente europea n° EP 0832066 describen N-(indol-2-carbonil)amidas sustituidas, y derivados, como inhibidores de glucógeno fosforilasa. Las patentes U.S. n°s 6.107.329 y 6.277.877 describen N-(indol-2-carbonil)glicinamidas sustituidas, y derivados, como inhibidores de glucógeno fosforilasa. La patente U.S. n° 6.399.601 describe pirrolilamidas bicíclicas como inhibidores de glucógeno fosforilasa. Las Solicitudes de Patentes Europeas n°s EP 0978276 y EP 1136071 describen inhibidores de glucógeno fosforilasa humana y su uso. La Publicación de Patente Internacional n° WO 01/68055 describe inhibidores de glucógeno fosforilasa. La Solicitud de patente U.S. n° US2004/0002495 describe inhibidores de glucógeno fosforilasa. La patente U.S. n° 5.952.322 describe un método para reducir el daño tisular isquémico no cardíaco usando inhibidores de glucógeno fosforilasa.

45 La Publicación de Patente Internacional n° WO 01/55146 describe arilamidinas. La Publicación de Patente Internacional n° WO 01/62775 describe péptidos antiarrítmicos. La Publicación de Patente Internacional n° WO 01/96346 describe compuestos tricíclicos. La Publicación de Patente Internacional n° WO 02/16314 describe compuestos poliamínicos sustituidos. La Publicación de Patente Internacional n° WO 02/20475 describe inhibidores de la actividad de serina proteasa. La Publicación de Patente Internacional n° WO 02/40469 describe antagonistas del receptor de bombesina. La Publicación de Patente Internacional n° WO 02/46159 describe derivados de guanidina y amidina. La Publicación de Patente Internacional n° WO 00/69815 describe derivados amínicos cíclicos sustituidos con ureido. La Publicación de Patente Internacional n° WO 03/074513 describe diversos derivados indólicos como inhibidores de glucógeno fosforilasa.

55 La Publicación de Patente Internacional n° WO 00/43384 describe compuestos heterocíclicos aromáticos. Las Publicaciones de Patentes Internacionales n°s WO 02/26697 y WO 00/76970 describen derivados aromáticos. La Publicación de Patente Internacional n° WO 01/32622 describe indoles. La Solicitud de Patente Europea n° EP 1101759 describe compuestos de fenilazol. La Solicitud de Patente Europea n° EP 1179341 describe compuestos amínicos cíclicos. La patente U.S. n° 6.037.325 describe compuestos heterocíclicos sustituidos. La patente U.S. n° 5.672.582 describe derivados ciclohexilamínicos sustituidos en la posición 4. La Solicitud de Patente Europea n° EP 1201239 describe antagonistas de CCR3 amínicos cíclicos. La Publicación de Patente Internacional n° WO 98/25617 describe arilpiperazinas sustituidas. La patente U.S. n° 5.756.810 describe la preparación de compuestos de 3-nitrobenzoato.

65 La patente U.S. n° 5.710.153 describe compuestos de tetrazol. Las patentes U.S. n°s 6.174.887 y 6.420.561 describen compuestos amídicos. S.P. Hiremath *et al.*, Acta Ciencia Indica, XVIII:397(1992) describe la síntesis y actividades biológicas de indoliltiosemicarbazidas y semicarbazidas. La Publicación de Patente Internacional n° WO 96/36595 describe fenilsulfonamidas 3,4-disustituidas. La patente U.S. n° 5.618.825 describe librerías de sulfonamidas combi-

natorias. La Solicitud de Patente Europea nº EP 0810221 describe derivados heterocíclicos que contienen oxígeno. La Solicitud de Patente Europea 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 WO 97/17985 y la patente U.S. nº 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 convertora de pro-interleucina-1 β . La patente U.S. nº 5.821.241 describe antagonistas del receptor de fibrinógeno.

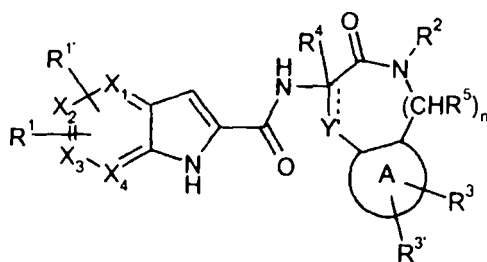
La Publicación de Patente Internacional nº WO 01/02424 describe compuestos peptídicos del ácido borónico. Las patentes U.S. nºs 6.001.811, 5.869.455 y 5.618.792 describen peptoides oxadiazólicos, tiadiazólicos y triazólicos. Las patentes U.S. nºs 5.885.967, 6.090.787 y 6.124.277 describen derivados peptídicos que inhiben la trombina. La patente U.S. nº 6.455.529 describe antagonistas del receptor 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 glucógeno fosforilasa. La Publicación de Patente Internacional nº WO 97/28798 describe derivados de pirrolidina. La patente U.S. nº 5.346.907 describe análogos de aminoácidos.

La Solicitud de Patente Internacional nº PCT/US2004/016243 (publicada después de la fecha de prioridad de la presente invención) describe inhibidores de glucógeno fosforilasa del tipo amidas del ácido pirrolopiridin-2-carboxílico.

Sumario de la invención

Los compuestos representados mediante la Fórmula (I):

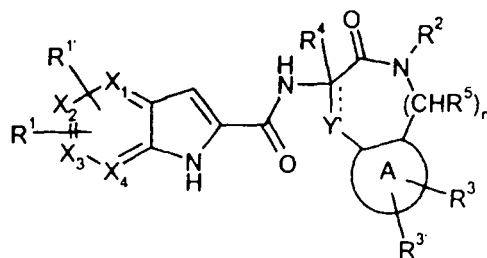


(I)

o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, son inhibidores de glucógeno fosforilasa, y son útiles en el tratamiento profiláctico o terapéutico de diabetes, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis o isquemia tisular, por ejemplo isquemia del miocardio, y como cardioprotectores.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

ES 2 324 173 T3

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

uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y los otros son C;

----- es un enlace sencillo o un doble enlace;

cuando ----- es un enlace sencillo, Y es CHR^6 , NH, O, S, SO_2 , CHR^6O , CHR^6S , CHR^6SO_2 , CHR^6CO o CH_2CHR^6 ; y cuando ----- es un doble enlace, Y es CR^6 o N;

A es arilo o heteroarilo;

R^1 y $\text{R}^{1'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo, -alquil C_{1-6} -arilo, -alquil C_{1-6} -heteroarilo y ariloxi;

R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, O-alquil C_{1-4} -OR⁷, OR⁷, COOR⁷, CONR⁸R⁹, CONR⁸OR⁹, $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, NR¹⁶R¹⁷, NHC(O)OR¹⁶, NHS(O)₂R¹⁸, NHC(O)R¹⁸, SR¹⁶, S(O)R¹⁸ o S(O)₂R¹⁸; o R^2 es alquilo C_{1-4} -CONR¹⁰R¹¹, alqueno de C_{2-6} , arilo, -alquil C_{1-6} -arilo, -alquil C_{1-6} -heterociclilo o -alquil C_{1-6} -heteroarilo;

R^3 y $\text{R}^{3'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo y etinilo;

cuando ----- es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo, o alqueno de C_{2-6} ; o cuando ----- es un doble enlace, R^4 está ausente;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo, alqueno de C_{2-6} , ciano, tetrazol, COOR¹², CONR¹²R¹³ y CONR¹²OR¹³;

R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con OR⁷, COOR⁷ o NR¹⁴R¹⁵, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, -alquil C_{1-4} -arilo, -alquil C_{1-4} -heteroarilo, -alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} o -alquil C_{1-4} -heterociclilo, en los que cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

o R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR⁷ o COR⁷, o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , arilo, -alquil C_{1-4} -arilo y -alquil C_{1-4} -heteroarilo;

o R^{12} y R^{13} se pueden ciclar para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

o R^{14} y R^{15} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR⁷ o COR⁷, o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^{18} es alquilo de C_{1-4} ; y

n es 0 ó 1.

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

A es preferiblemente un anillo bencénico, piridínico o tiofénico condensado, más preferiblemente un anillo bencénico condensado.

Cuando ----- es un enlace sencillo, R^4 es preferiblemente hidrógeno.

En R^2 , los grupos alquilo de C_{1-6} y alquilo de C_{1-4} son preferiblemente alquilo de C_{1-2} .

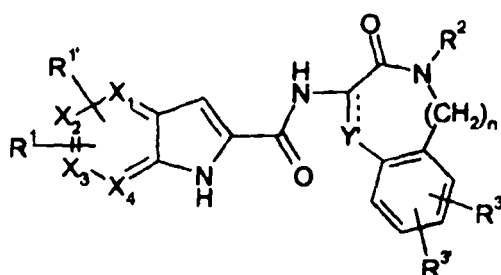
Cuando R^2 es alquilo C_{1-6} -CO-NR⁸R⁹, es preferiblemente CH₂-CO-NR⁸R⁹; y cuando R^2 es alquilo C_{1-4} -CO-NR¹⁰R¹¹, es preferiblemente CH₂-CO-NR¹⁰R¹¹.

Cuando R^{10} y R^{11} , R^{12} y R^{13} o R^{14} y R^{15} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, dicho heterociclo está de manera preferida opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4} , halo, OR⁷ y COR⁷, o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O).

De forma adecuada, R^5 representa hidrógeno.

Un grupo específico de compuestos de Fórmula (I) que se pueden mencionar son aquellos en los que R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con OR⁷, COOR⁷ o CONR⁸R⁹; o alquilo C_{1-4} -CONR¹⁰R¹¹, alquilo de C_{2-6} , arilo, -alquil C_{1-6} -arilo o -alquil C_{1-6} -heteroarilo.

Un grupo preferido de compuestos de la presente invención son los compuestos de Fórmula (Ia):



(Ia)

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

uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y los otros son C;

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

cuando ---- es un enlace sencillo, Y es CH₂, NH o O; y cuando ---- es un doble enlace, Y es CH o N;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo y etinilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, O-alquil C_{1-4} -OR⁴, OR⁴, COOR⁴, CONR⁵R⁶, CONR⁵OR⁶, C(NH₂)=N(OH), NR¹⁶R¹⁷, NHC(O)OR¹⁶, NHS(O)₂R¹⁸, NHC(O)R¹⁸, SR¹⁶, S(O)R¹⁸ o S(O)₂R¹⁸; o R^2 es alquil C_{1-4} -CONR⁷R⁸ o -alquil C_{1-4} -heterociclilo;

R^3 y $R^{3'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo y etinilo;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con OR⁴, COOR⁴ o NR⁹R¹⁰, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, -alquil C_{1-4} -arilo, -alquil C_{1-4} -heteroarilo, -alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} o -alquil C_{1-4} -heterociclilo, en los que cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR⁴ o COR⁴, o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

ES 2 324 173 T3

o R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄, halo, OR⁴ o COR⁴, o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O);

R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

R¹⁸ es alquilo de C₁₋₄; y

n es 0 ó 1.

Cuando R² es alquilo C₁₋₄-CO-NR⁵R⁶, es preferiblemente CH₂-CO-NR⁵R⁶.

Cuando R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, dicho heterociclo está de manera preferida opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, halo, OR⁷ y COR⁷, o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo (=O).

Un grupo específico de compuestos de Fórmula (Ia) que se pueden mencionar son aquellos en los que R² representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OR⁴, COOR⁴ o CONR⁵R⁶; o alquil C₁₋₄-CONR⁷R⁸.

En los compuestos de Fórmulas (I) y (Ia):

Preferiblemente, uno de X₂, X₃ y X₄ es N; más preferiblemente, X₃ es N.

--- es preferiblemente un enlace sencillo.

Y es preferiblemente CH o CH₂; más preferiblemente, CH₂.

Preferiblemente, R¹ y R^{1'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y ciano.

Un grupo preferido de compuestos son aquellos en los que X₃ es N, uno de R¹ y R^{1'} es hidrógeno y el otro es un grupo 5-halo o 5-ciano, especialmente un grupo 5-cloro.

Preferiblemente, R³ y R^{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₄, por ejemplo metilo, alcoxi de C₁₋₄, por ejemplo metoxi, y trifluorometilo. Preferiblemente, al menos uno de R³ y R^{3'} es hidrógeno.

n es preferiblemente 0.

Los compuestos específicos de la invención que se pueden mencionar son aquellos incluidos en los ejemplos, como la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aunque los grupos preferidos para cada variable se han enumerado generalmente antes de forma separada para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias o cada variable en la Fórmula (I) se selecciona de los grupos preferidos, más preferidos, enumerados especial o particularmente para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de grupos preferidos, más preferidos, mucho más preferidos, especial y particularmente enumerados.

Como se usa aquí, excepto que se establezca de otro modo, "alquilo" así como otros grupos que tienen el prefijo "alqu", tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o sus combinaciones. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. "Alquenilo", "alquinilo" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que tienen al menos un enlace carbono-carbono insaturado.

Como se usa aquí, por ejemplo, "alquilo de C₁₋₄" se usa para decir un alquilo que tiene 1-4 carbonos - esto es, 1, 2, 3 ó 4 carbonos en una configuración lineal o ramificada. El término "alquilo de C₁₋₆" se puede interpretar de manera análoga.

El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos, e incluyen carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, así como sistemas anulares condensados y en puente. Tales sistemas anulares condensados pueden incluir un anillo que está parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo bencénico, para formar sistemas anulares condensados, tales como carbociclos benzocondensados. Cicloalquilo incluye sistemas anulares condensados tales como los sistemas anulares espirocondensados. Los ejemplos de cicloalquilo y anillos carbocíclicos incluyen cicloalquilo de C₃₋₇ tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

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

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

El término “heteroarilo” es bien conocido por los químicos. El término incluye anillos heteroarílicos de 5 ó 6 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos escogidos de oxígeno, azufre, y nitrógeno, en los que el oxígeno y el azufre no están próximos entre sí. Los ejemplos de tales anillos heteroarílicos son furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo. El término “heteroarilo” incluye anillos heteroarílicos con sistemas anulares carbocíclicos condensados que están parcial o totalmente insaturados, tales como un anillo bencénico, para formar un heteroarilo benzocondensado. Por ejemplo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, y similares.

Excepto que se establezca de otro modo, las expresiones “anillo heterocíclico” y “heterociclo” son equivalentes, e incluyen anillos de 4-8 miembros saturados o parcialmente saturados que contienen uno o dos heteroátomos escogidos de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los heteroátomos azufre y oxígeno no están directamente unidos entre sí. Cualquier heteroátomo de nitrógeno en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, *N*-metilpiperidina, azepano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y similares. Otros ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. De este modo, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1-óxido de tetrahidrotiopirano, 1,1-dióxido de tetrahidrotiopirano, 1-óxido de tiazolidina, y 1,1-dióxido de tiazolidina también se consideran anillos heterocíclicos. El término “heterocíclico” también incluye sistemas anulares condensados, y puede incluir un anillo carbocíclico que está parcial o totalmente saturado, tal como un anillo bencénico, para formar heterociclos benzocondensados. Por ejemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina y similares.

Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos, y de este modo pueden dar origen a isómeros ópticos y diastereómeros. La presente invención incluye todos los posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sus sales farmacéuticamente aceptables. La Fórmula (I) anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar tales compuestos, o al usar 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 cualesquiera tautómeros posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas, excepto cuando se dibujen específicamente o se establezca de otro modo.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables existen en forma de solvatos o formas polimórficas, la presente invención incluye cualesquiera solvatos y formas polimórficas posibles. El tipo de disolvente que forma el solvato no está particularmente limitado en tanto que el disolvente sea farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar agua, etanol, propanol, acetona o similar.

La invención también engloba una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz, no tóxica, de un compuesto de Fórmula (I) como se describe anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Además, en esta realización preferida, la invención engloba una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad inhibiendo la glucógeno fosforilasa, dando como resultado el tratamiento profiláctico o terapéutico de diabetes, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis o isquemia tisular, por ejemplo isquemia del miocardio, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz, no tóxica, de un compuesto de Fórmula (I) como se describe anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

La expresión “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 se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, de litio, de magnesio, de potasio, de sodio, de zinc y similar. Se

prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de origen natural y sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen arginina, betaína, cafeína, colina, *N',N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina y similares.

10 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pámico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Los ácidos
15 particularmente preferidos son cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

Puesto que los compuestos de Fórmula (I) están destinados al uso farmacéutico, se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo con al menos 60% de pureza, más adecuadamente al menos 75% de pureza, especialmente al menos 98% de pureza (los % se expresan en base de peso sobre peso).

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo la administración subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la ruta más adecuada dependerá en cualquier caso del hospedante particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales está siendo administrado el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

30 En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, de esta invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede adoptar una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo administración oral o parenteral (incluyendo la intravenosa). Así, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Adicionalmente, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una disolución, 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 de dosificación habituales expuestas anteriormente, el compuesto representado
40 mediante la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar también por medios y/o dispositivos de suministro de liberación controlada. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos. El producto
45 se puede conformar luego convenientemente en la presentación deseada.

De este modo, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

50 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, yeso, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe azucarado, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se puede utilizar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares, para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y disoluciones; mientras que se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares, para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas, con lo que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

65 Un comprimido que contiene la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes adicionales. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluye fácilmente, tal como polvo

o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado mojado con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente desde
 5 desde alrededor de 0,05 mg a alrededor de 5 g del ingrediente activo, y cada saquito o cápsula contiene preferiblemente

Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 g del agente activo, mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo, que puede variar desde alrededor de 5 a alrededor de 95 por ciento de la composición total. Las formas
 10 de dosificación unitaria contendrán por regla general desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 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.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un agente tensioactivo
 15 adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar también en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Adicionalmente, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones
 20 o dispersiones acuosas estériles. Adicionalmente, las composiciones pueden encontrarse en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y ser eficazmente fluida para la administración fácil con una jeringuilla. Las composiciones farmacéuticas deben de ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; así, preferiblemente las mismas deberían conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias
 25 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.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden encontrarse en una forma adecuada para uso tó-pico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvoreo, o similar. Adicionalmente,
 30 las composiciones pueden encontrarse en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto representado mediante la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o ungüento se prepara mezclando un material hidrófilo y agua, junto con alrededor de 5% en peso a alrededor de 10% en peso del compuesto, a fin de producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden encontrarse en una forma adecuada para la administración rectal en la cual el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosificación unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden preparar convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el o los vehículos
 40 reblandecidos o fundidos, seguido del enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes vehículo adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo
 45 antioxidantes) y similares. Adicionalmente, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor propuesto. Las composiciones que contienen un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se pueden preparar también en forma de concentrado en polvo o líquido.

Generalmente, en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, son útiles niveles de dosificación del
 50 orden de 0,01 mg/kg a alrededor de 150 mg/kg de peso corporal por día, o, como alternativa, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la diabetes y la hiperglucemia se pueden tratar eficazmente mediante la administración de alrededor de 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o, como alternativa, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 3,5 g por paciente por día. Análogamente, la hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis o isquemia tisular, por ejemplo isquemia de miocardio,
 55 se pueden tratar eficazmente mediante administración de alrededor de 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o, como alternativa, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 3,5 g por paciente por día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis 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, el tiempo de
 60 administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales la glucógeno fosforilasa desempeña un papel.

De este modo, la invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en las cuales la glucógeno fosforilasa desempeña un papel.

Enfermedades o afecciones en las cuales la glucógeno fosforilasa desempeña un papel incluyen diabetes (incluyendo Tipo I y Tipo II, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a insulina y complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía y cataratas), hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis e isquemia tisular, por ejemplo isquemia de miocardio.

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

La invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de diabetes en un ser humano que muestra hiperglucemia prediabética o tolerancia alterada a la glucosa.

La invención también proporciona 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 también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un cardioprotector, por ejemplo tras lesión por reperfusión.

La invención también proporciona 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 define anteriormente.

En la invención, el término “tratamiento” incluye tanto el tratamiento terapéutico como el profiláctico.

Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos distintos. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden ser para el tratamiento de la misma enfermedad o afección como los compuestos de Fórmula (I), o una enfermedad o afección diferente. Los compuestos terapéuticamente activos se pueden administrar simultánea, secuencial o separadamente.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar con otros compuestos activos para el tratamiento de diabetes, por ejemplo insulina y análogos de insulina, sulfonil-ureas y análogos, biguanidas, agonistas de $\alpha 2$, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores de α -glucosidasa, β -agonistas, inhibidores de fosfodiesterasas, agentes reductores de lípidos, agentes contra la obesidad, antagonistas de amilinas, inhibidores de lipoxigenasas, análogos de somatostatinas, activadores de glucocinasas, antagonistas de glucagón, agonistas de la señalización de insulina, inhibidores de PTP1B, inhibidores de la gluconeogénesis, agentes antilipolíticos, inhibidores de GSK, agonistas del receptor de galanina, agentes anorexígenos, agonistas del receptor de CCK, leptina, agonistas de CRF o proteínas de unión a CRF.

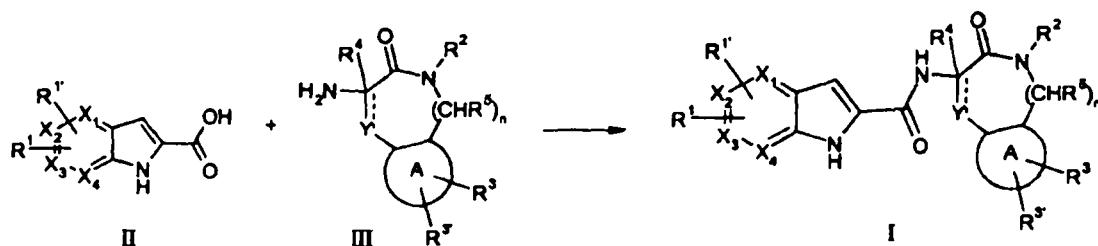
Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar en combinación con compuestos tiromiméticos, inhibidores de aldosa reductasas, antagonistas del receptor de glucocorticoides, inhibidores de NHE-1 o inhibidores de sorbitol deshidrogenasas.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden mostrar propiedades ventajosas en comparación con inhibidores de glucógeno fosforilasa conocidos, por ejemplo, los compuestos pueden mostrar una solubilidad mejorada, mejorando así las propiedades de absorción y la biodisponibilidad.

Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, patentes y Solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia como si cada publicación individual se indicase específica e individualmente para ser incorporada aquí como referencia como se expone completamente.

Según esta invención, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se representa en el Esquema 1 a continuación, en el que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y , A , n y n' son como se definen anteriormente para la Fórmula (I):

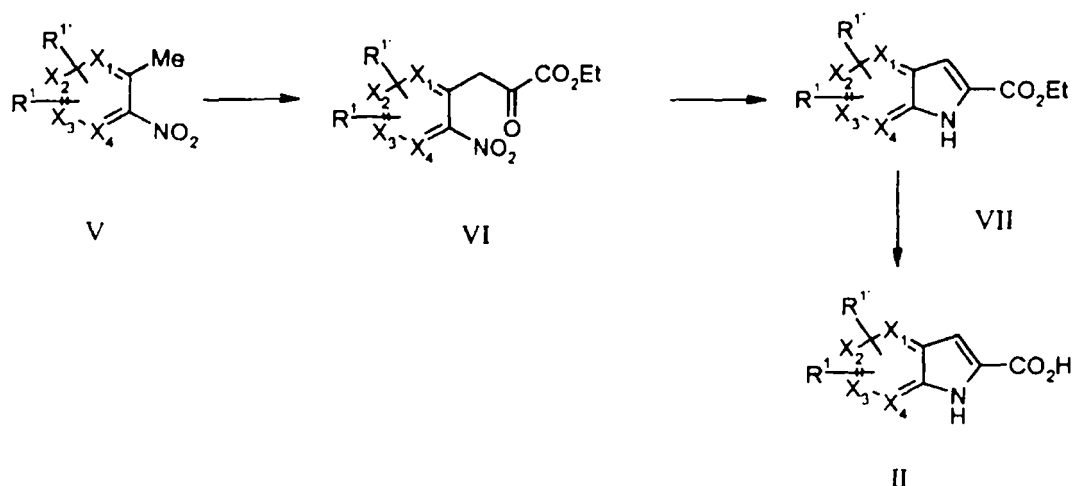
Esquema 1



Según el Esquema 1, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar acoplando el ácido pirrolopiridin-2-carboxílico apropiado de Fórmula (II), o un derivado protegido o activado del mismo, con la amina apropiada de Fórmula (III). Típicamente, el compuesto de Fórmula (II), o un derivado protegido o activado del mismo, se combina con los compuestos de Fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. Ejemplos de reactivos de acoplamiento adecuados son hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (EDCI/HOBt), 1,1-carbonildiimidazol (CDI), dicitclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HOBt), tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (R. Knorr *et al.*, Tetrahedron Lett., 1989,30, 1927-1930) y carbodiimida-1-hidroxibenzotriazol soportado por polímero (para procedimientos representativos, véase, por ejemplo, Argonaut Technical Note 501, disponible de Argonaut Technologies, Inc., Foster City, California). Los acoplamientos se llevan a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 45°C durante alrededor de 1 a 72 h en presencia de una base amínica terciaria tal como diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina. Disolventes ilustrativos incluyen acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o mezclas de los mismos. El uso de estos agentes de acoplamiento y la selección apropiada de disolventes y temperaturas son conocidos por los expertos en la técnica, o se pueden determinar fácilmente a partir de la bibliografía. Estas y otras condiciones ilustrativas útiles para acoplar ácidos carboxílicos se describen en Houben-Weyl, Vol. XV, parte II, E. Wunsch, ed., G. Thieme Verlag, 1974, Stuttgart, y M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1984 y The Peptides Analysis, Synthesis and Biology (ed., E. Gross y J. Meinhofer), Vols. 1-5, Academic Press, NY 1979-1983.

Los compuestos de Fórmula (II) se pueden obtener mediante la síntesis representada en el Esquema 2 a continuación.

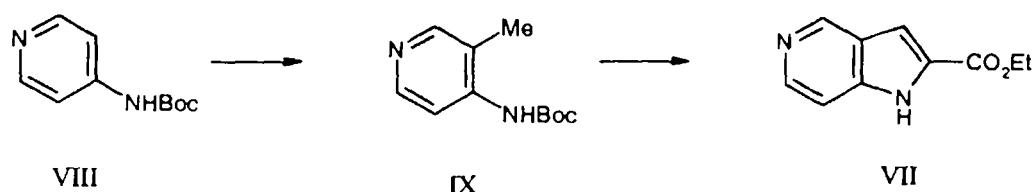
Esquema 2



Los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar por condensación de nitrocompuestos metilados en *orto* de Fórmula (IV) con un éster de oxalato en un disolvente tal como éter dietílico en presencia de una base tal como etóxido de potasio o DBU. Los compuestos de Fórmula (VI) se preparan a partir de compuestos de Fórmula (V) en condiciones reductoras, tales como polvo de hierro y cloruro de amonio, o mediante hidrogenación en etanol utilizando catalizadores de paladio. Los compuestos de Fórmula (VI) se someten a hidrólisis del éster utilizando álcali acuoso para dar ácidos pirrolopiridin-2-carboxílicos de Fórmula (II). La información adicional acerca de la conversión de compuestos de Fórmula (IV) en compuestos de Fórmula (II) está disponible en la bibliografía (Kermack, *et al.*, J. Chem. Soc., 1921, 119, 1602; Cannon *et al.*, J. Med. Chem., 1981, 24, 238; Julian *et al.*, en Heterocyclic Compounds, Vol 3 (Wiley, New York, NY, 1962, R.C. Elderfield, ed.), p. 18.

Como alternativa, el compuesto de Fórmula (VII), en el que X_2 es nitrógeno, se puede preparar como se representa en el Esquema 3.

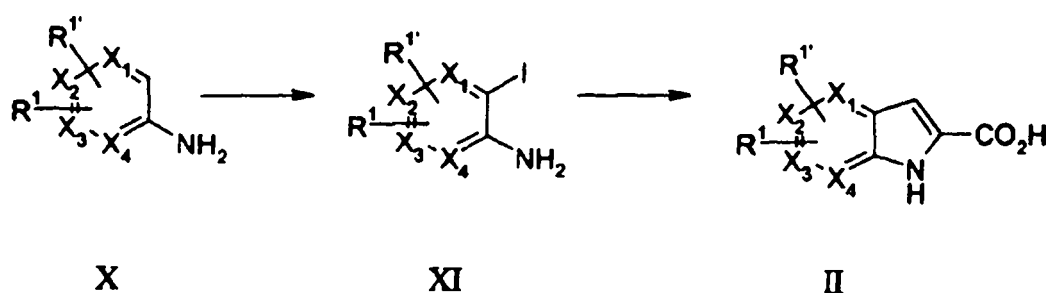
Esquema 3



La deprotonación de compuestos de Fórmula (VIII) con un organolitio tal como *n*-butil-litio en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de la paralización con yoduro de metilo da compuestos de Fórmula (IX). Tales compuestos pueden sufrir una desprotonación posterior con *tert*-butil-litio, en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de la paralización con oxalato de dietilo y del calentamiento subsiguiente del intermedio a reflujo en ácido clorhídrico, para dar compuestos de Fórmula (VII).

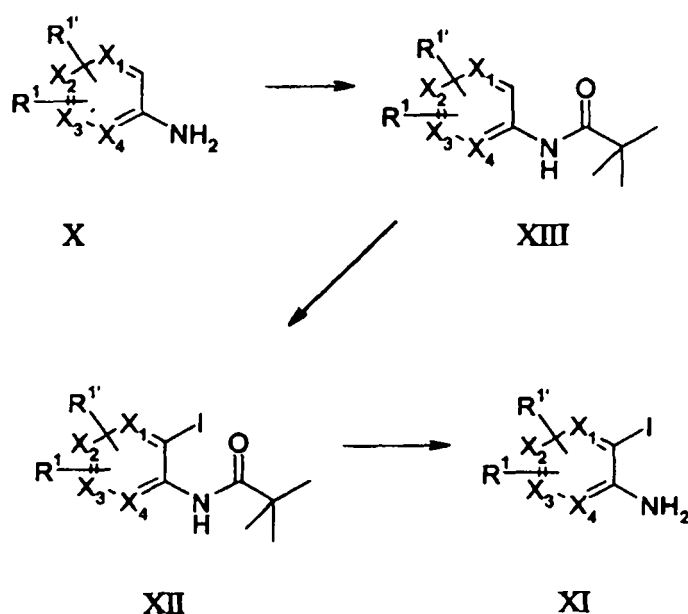
Los compuestos de Fórmula (II) también se pueden preparar según el Esquema 4 mediante acoplamiento de Heck de una aminopiridina *orto*-yodada (XI) seguido de la ciclación a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio y una base tal como DABCO en un disolvente tal como DMF (véase Chen *et al.*, J. Org. Chem. 1997, 62, 2676). Las aminopiridinas *orto*-yodadas (XI) se pueden obtener mediante yodación directa de la aminopiridina (X) apropiada usando yodo en presencia de sulfato de plata en un disolvente tal como etanol a temperatura ambiente (véase Sy, W., Synth. Commun., 1992, 22, 3215).

Esquema 4



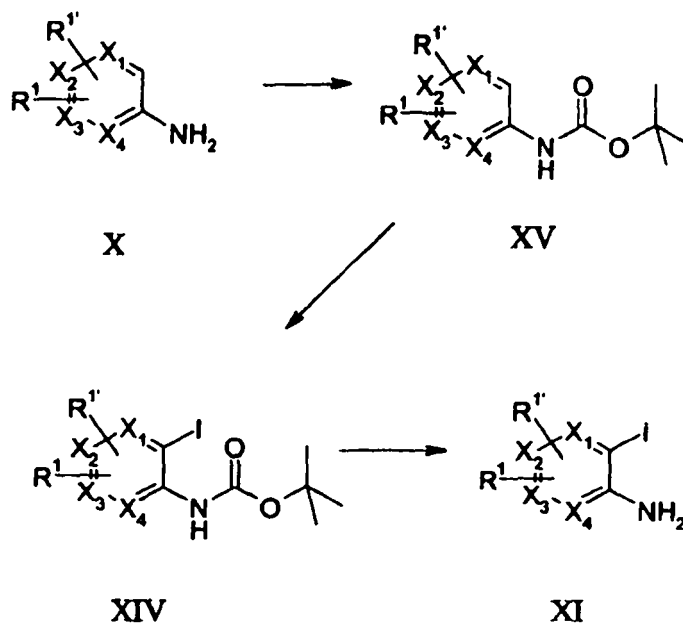
Alternativamente, los compuestos de Fórmula (VIII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5 mediante desprotección de compuestos N-pivaloílicos (XII) calentando a reflujo utilizando ácido clorhídrico. Los compuestos N-pivaloílicos (XII) se obtienen a su vez por desprotonación de compuestos de Fórmula (XIII) con un organolitio tal como *tert*-butil-litio en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de la paralización con yodo a temperatura baja. Los compuestos de Fórmula (XIII) se pueden obtener por protección de aminopiridinas (X) comercialmente disponibles con cloruro de trimetilacetilo y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema 5



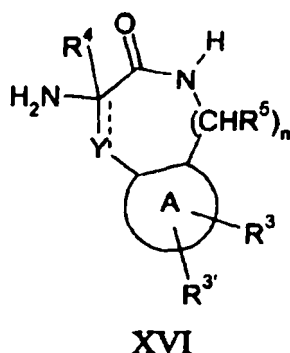
Como alternativa, los compuestos de Fórmula (XI) se pueden preparar según el Esquema 6 por desprotección de compuestos protegidos con N-Boc de Fórmula (XIV) usando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente. Los compuestos de N-BOC de Fórmula (XIV) se obtienen a su vez por desprotonación del compuesto de Fórmula (XV) con un organolitio tal como *n*-butil-litio en presencia de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA) en un disolvente adecuado tal como éter a temperaturas de alrededor de -70°C, seguido de la adición de yodo a temperaturas próximas a -10°C. Las N-BOC-aminopiridinas (XV) se obtienen normalmente a partir de aminopiridinas (X) comercialmente disponibles usando dicarbonato de di-*tert*-butilo calentando en un disolvente tal como 1,4-dioxano.

Esquema 6



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

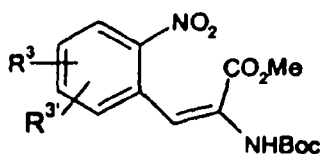
Los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de Fórmula (XVI):



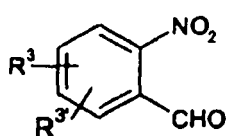
con R²-L, en el que L es un grupo saliente (por ejemplo cloro, bromo o yodo) en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF.

Los compuestos de Fórmula (XVI) en los que A es fenileno, n es 0, R⁴ es hidrógeno, Y es CH₂ y - - - - es un enlace sencillo, se pueden preparar a partir de 3-amino-3,4-dihidroquinolin-2-(1H)-ona (J. Med. Chem., (1985), 28, 1511-1516). Los compuestos de Fórmula (XVI) en los que A es fenileno y - - - - es un enlace sencillo se pueden preparar mediante ciclación reductora de un compuesto de Fórmula (XVII) usando, por ejemplo, cloruro de estaño (II) en HCl, seguido de la eliminación del grupo protector Boc usando, por ejemplo, ácido trifluoroacético. Los compuestos de Fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIII) con un compuesto de Fórmula (XIX) en presencia de una base, por ejemplo tetrametilguanidina.

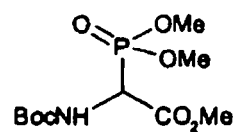
Los compuestos de Fórmula (XVIII) están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía.



XVII

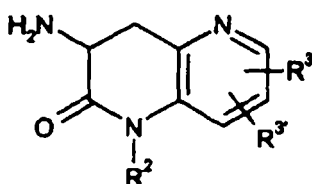


XVIII

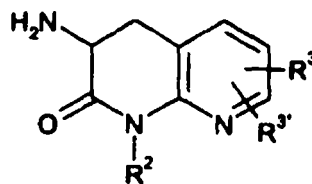


XIX

Los compuestos de Fórmula (III) en los que A es heteroarileno se pueden preparar ciclando heteroarilos adecuadamente funcionalizados cuando - - - es un enlace sencillo, los métodos adecuados para la síntesis de tales compuestos son como se describen en la Solicitud de patente U.S. n° US2004/0002495. Por ejemplo, cuando el anillo A es:



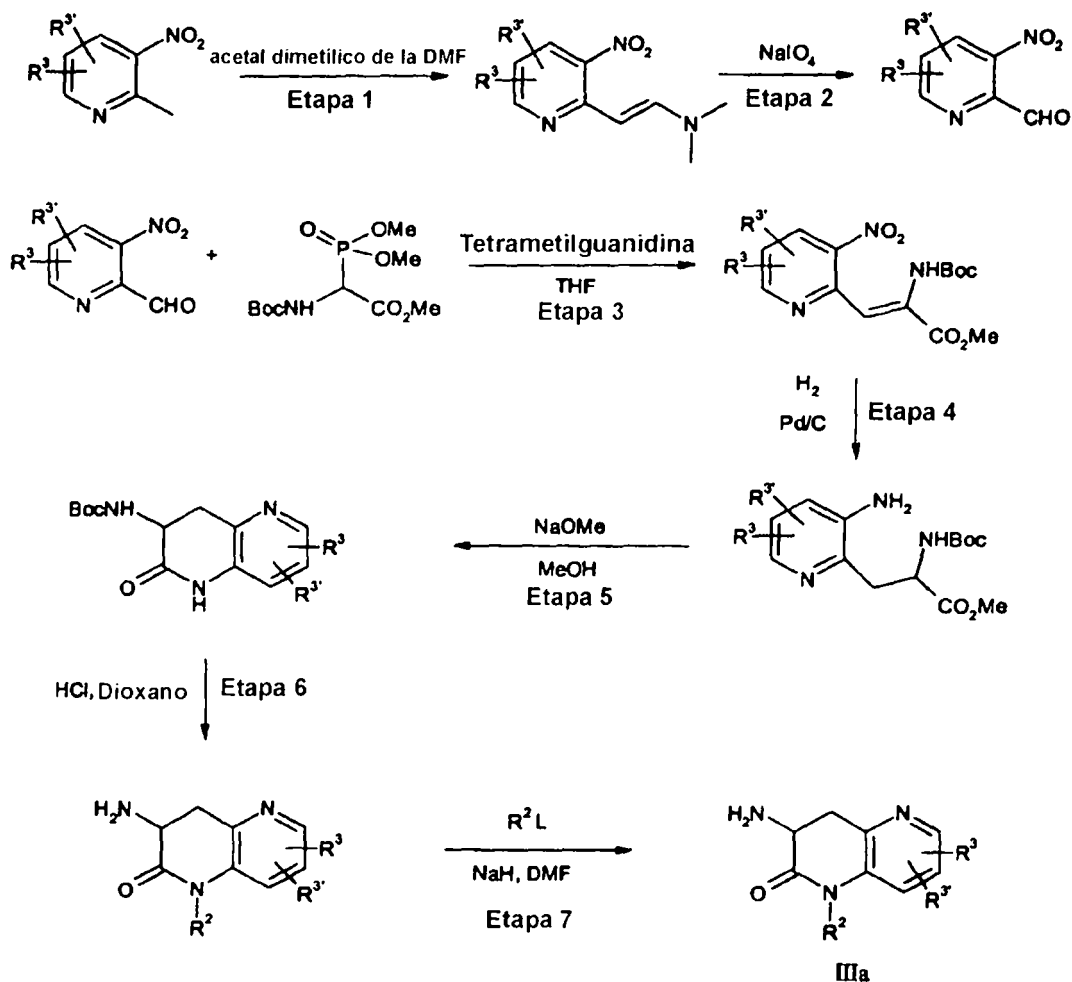
IIIa



IIIb

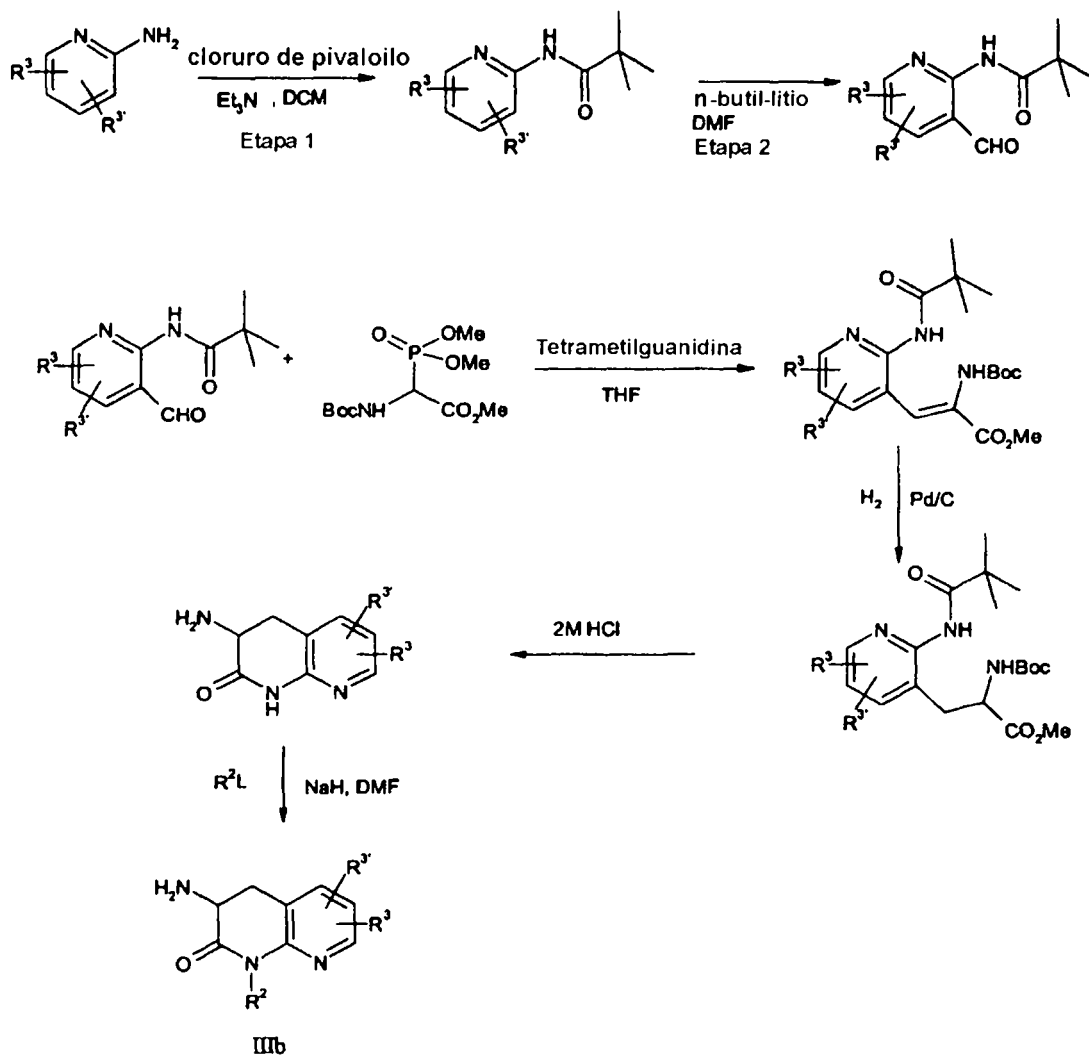
los compuestos de Fórmulas (IIIa) y (IIIb) se pueden preparar a partir de una 3-nitro-2-metilpiridina o 2-aminopiridina apropiadamente sustituida, según los Esquemas 7 y 8.

Esquema 7



Las Etapas 1 y 2 se pueden llevar a cabo según el procedimiento descrito en Tetrahedron (1998), 54(23), 6311-6318. La Etapa 3 se puede llevar a cabo según el método descrito en Synthesis (1992), 5, 487. Las reacciones de hidrogenación asimétrica de olefinas como se muestran en la Etapa 4 son bien conocidas (véase, por ejemplo, JACS, (1993), 115, 10125), y conducen a productos finales homoquirales. La Etapa 5 se puede llevar a cabo como alternativa hidrolizando el éster, activando el ácido resultante con una carbodiimida tal como EDCI o DCC, o preparando un cloruro de ácido o un éster activado tal como un éster de N-hidroxisuccinimida. Las bases adecuadas son bases orgánicas tales como trietilamina o diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En la Etapa 6 se pueden usar disolventes alternativos tales como diclorometano y otros ácidos tales como ácido trifluoroacético. En la Etapa 7, L es un grupo saliente, por ejemplo Cl, Br, I, o OMs.

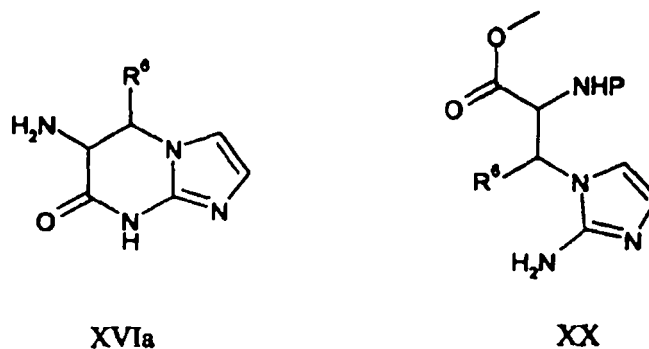
Esquema 8



Las Etapas 1 y 2 se describen en JOC, (1983), 48, 3401-3408.

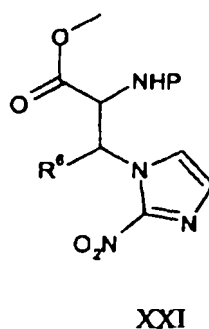
Los procedimientos descritos anteriormente y mostrados en los Esquemas 7 y 8 también se pueden usar para la preparación de otras piridinas isómeras o heteroarilos de seis miembros que contienen más de un nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (XVI) en los que A es heteroarileno y hay un nitrógeno cabeza de puente, por ejemplo un compuesto de Fórmula (XVIa), se pueden preparar ciclando un compuesto de Fórmula (XX):

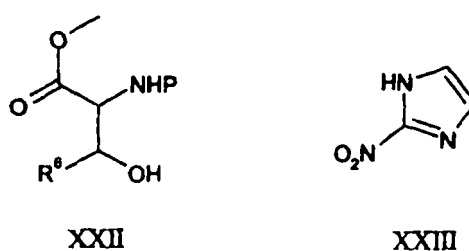


en las P es un grupo protector de amino, tal como trifenilmetilo. La transformación se puede inducir calentando compuestos de Fórmula (XX) a reflujo en un disolvente, por ejemplo etanol.

Los compuestos de Fórmula (XX) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (XXI) mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd/C a temperatura ambiente.

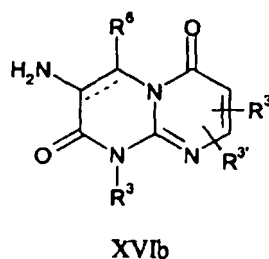


Los compuestos de Fórmula (XXI) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmulas (XXII) y (XXIII) usando condiciones conocidas para la reacción de Mitsunobu (Bull. Chem. Soc. Jpn., (1967), 40, 2380).



Los compuestos de Fórmulas (XXII) y (XXIII) están comercialmente disponibles.

Los compuestos de Fórmula (XVI), en los que A es heteroarileno y hay un heteroátomo cabeza de puente, por ejemplo compuestos de Fórmula (XVIb), se pueden obtener mediante procedimientos análogos a aquellos para obtener compuestos de Fórmula (XVIa).



Se pueden introducir diversos sustituyentes anulares en los compuestos de la presente invención, por ejemplo R^3 y $R^{3'}$, mediante reacciones de sustitución aromática estándar, o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales, ya sea antes o después de los procedimientos descritos anteriormente. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando, por ejemplo, un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o mediante tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calefacción; y la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilulfinilo.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar individualmente o como librerías de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, y más preferiblemente 10 a 100 compuestos de Fórmula (I). Las librerías de compuestos se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de "división y mezclamiento", o mediante síntesis múltiple en paralelo usando química en disolución o en fase sólida, usando 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, por ejemplo grupos hidroxilo, carboxi y amino, se pueden proteger. Los compuestos de Fórmula (II) se pueden proteger en la posición 1, por ejemplo con un grupo arilmetilo, acilo, alcocarbonilo, sulfonilo o sililo. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa en la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), o pueden estar presentes en el compuesto final de Fórmula (I). Una explicación detallada de las formas en las que se pueden proteger los diversos grupos funcionales lábiles, y los métodos para romper los derivados protegidos resultantes, se da en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª edición.

Cualesquiera nuevos intermedios como se definen anteriormente, por ejemplo intermedios de Fórmula (III), también están incluidos en el alcance de la invención.

Parte experimental

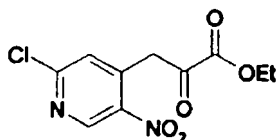
Materiales y métodos

La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre SiO_2 (malla 40-63). Los datos de LCMS se obtuvieron usando una columna Waters Symmetry $3,5\mu\text{C}_{18}$ (2,1 x 30,0 mm, caudal = 0,8 ml/min.) eluyendo con una disolución de (5% de MeCN en H_2O)-MeCN que contiene 0,1% de HCH_2H durante 6 min., y una detección de UV a 220 nm. Información del gradiente: 0,00-1,2 min.: 100% (5% de MeCN en H_2O); 1,2-3,8 min.: elevar hasta 10% de (5% de MeCN en H_2O)-90% de MeCN; 3,8-4,4 min.: mantener a 10% de (5% de MeCN en H_2O)-90% de MeCN; 4,4-5,5 min.: elevar hasta 100% de MeCN; 5,5-6,0 min.: volver a 100% de (5% de MeCN en H_2O). Los espectros de masas se obtuvieron empleando una fuente ionización mediante electropulverización en el modo de ión positivo (ES^+). Los espectros de RMN se adquirieron a 27°C en un espectrómetro Varian Mercury 400 que funciona a 400 MHz, o en un espectrómetro Bruker AMX2 500 que funciona a 500 MHz. La purificación mediante masas se llevó a cabo en un Micromass Platform LC con un voltaje de cono de 30V, empleando una fuente de ionización mediante electropulverización en el modo de ión positivo (ES^+), un detector de conjunto de fotodiodos Waters 996 (210-390 nm), Xterra Prep MS, columnas C_{18} 5 μ 19x50 mm, y una fase móvil de MeCN + 0,1 % de ácido fórmico/ H_2O + 5% de MeCN + 0,1% de ácido fórmico.

Abreviaturas y acrónimos: DABCO: 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano; DCM: Diclorometano; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMA: *N,N*-dimetilacetamida; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DMTMM: cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado; EDCI: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida; EtOAc: Acetato de etilo; GP: glucógeno fosforilasa; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; MgSO_4 : sulfato de magnesio; NMP: *N*-metilpirrolidina; rt: temperatura ambiente; RT: tiempo de retención; TBAF: fluoruro de terc-butilamonio; THF: tetrahidrofurano.

Preparación 1

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



ES 2 324 173 T3

Ruta A:

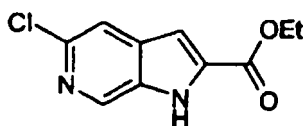
A una disolución de etóxido potásico (1,46 g, 17,4 mmoles) en éter dietílico (80 ml) y etanol (10 ml) en una atmósfera de argón se añadió oxalato de dietilo (2,4 ml, 17,4 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 0,5 h. Se añadió una disolución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (3,0 g, 17,4 mmoles) en éter dietílico (20 ml), dando como resultado la formación de un precipitado verde oscuro. La reacción se agitó a rt durante 15 h, se enfrió hasta 0°C, se filtró y se lavó con éter dietílico frío para dar un sólido verde oscuro. El sólido se disolvió en agua (200 ml) y se acidificó hasta pH 4 con ácido acético para dar un precipitado naranja. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título. m/z (ES^+) = 273 [$M+H$] $^+$.

Ruta B:

A una disolución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (1,0 g, 5,8 mmoles) en oxalato de dietilo (4,23 g, 29 mmoles) en una 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 rt durante 1,5 h, y después se diluyó con t-butil-metil-éter (40 ml), agua (30 ml) y ácido acético (1 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido rojo húmedo resultante se secó finalmente a alto vacío a 40-50°C para dar el compuesto del título.

Preparación 2

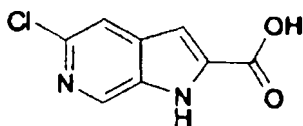
Éster etílico del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



El éster etílico del ácido 3-(2-Cloro-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiónico (Preparación 1, 3,0 g, 11,0 mmoles) se disolvió en etanol (100 ml) y THF (50 ml). Se añadió hierro en polvo (3,7 g, 66,0 mmoles) y disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celita y se lavó varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón. δ_H (CD_3OD): 1,42 (3H, t), 4,44 (2H, q), 7,15 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES^+) = 225 [$M+H$] $^+$.

Preparación 3

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



Ruta A:

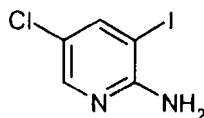
A una disolución de éster etílico del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 2, 1,78 g, 7,9 mmoles) en etanol (70 ml) se añadió disolución de hidróxido de sodio (5,2 ml, 2 M, 10,3 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el sólido se disolvió en agua (150 ml) y se acidificó hasta pH 4 con ácido acético para dar el compuesto del título como un sólido marrón que se aisló mediante filtración. δ_H (CD_3OD): 7,13 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 197 [$M+H$] $^+$.

Ruta B:

Una mezcla de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ilamina (Preparación 8, 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 vigorosamente y se desgasificó con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 107°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt y se agitó durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los orgánicos combinados se extrajeron con NaOH acuoso (2 M, 3x70 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron hasta pH 4 mediante adición cuidadosa de ácido acético glacial, y después se extrajeron con EtOAc (3x60 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón. RT=2,72 min, m/z (ES^+) = 197 [$M+H$] $^+$.

Preparación 4

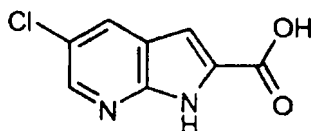
5-Cloro-3-yodopiridin-2-ilamina



Se añadió sulfato de plata (3,40 g, 10,9 mmoles) y 2-amino-5-cloropiridina (1 g, 7,8 mmoles) a una disolución de yodo (2,76 g, 10,9 mmoles) en etanol (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 72 h. La mezcla se filtró, se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml) y DCM (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM, para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_{H} (CDCl_3): 4,95 (2H, br s), 7,84 (1H, d), 7,98 (1H, d).

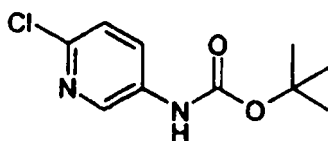
Preparación 5

Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



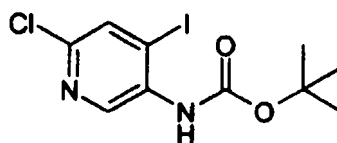
Se añadió ácido pirúvico (0,43 ml, 6,24 mmoles) a una disolución de 5-cloro-3-yodopiridin-2-ilamina (Preparación 4, 500 mg, 2,08 mmoles), acetato de paladio (23 mg, 0,10 mmoles) y DABCO (700 mg, 6,24 mmoles) en DMF anhidra (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min, y después se calentó hasta 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 después se filtró. El sólido se disolvió en EtOAc (50 ml), se extrajo en una disolución 2 N de NaOH (50 ml), y la capa orgánica se desechó. La disolución acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo en EtOAc (2x40 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido beige. δ_{H} (CD_3OD): 7,14 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,35 (1H, d).

Preparación 6

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

El compuesto del título se preparó según el método descrito en el documento US 2002/0022624 A1. δ_{H} (CDCl_3): 1,52 (9H, s), 6,52 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,23 (1H, d).

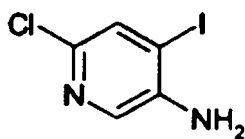
Preparación 7

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

El compuesto del título se preparó según el método descrito en el documento US 2002/0022624 A1 a partir del compuesto de la Preparación 6. δ_{H} (CDCl_3): 1,54 (9H, s), 6,62 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,93 (1H, s).

Preparación 8

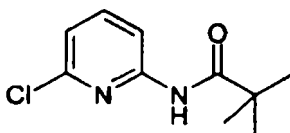
6-cloro-4-yodopiridin-3-ilamina



El compuesto del título se preparó según el método descrito en el documento US 2002/0022624 A1 a partir del compuesto de la Preparación 7. δ_H (CDCl₃): 4,12 (2H, br s), 7,60 (1H, s), 7,79 (1H, s).

Preparación 9

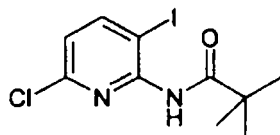
N-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida



A una disolución de 2-amino-6-cloropiridina (3,0 g, 23,3 mmoles) en DCM (45 ml) en argón se añadió trietilamina (4,10 ml, 29,2 mmoles), y la reacción se enfrió hasta 0°C (baño de hielo). Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de trimetilacetilo (3,16 ml, 25,7 mmoles) en DCM (10 ml) durante 20 min antes de agitar durante 30 min a 0°C. La reacción se llevó hasta rt y se agitó durante otras 5 h, y después se añadió agua (30 ml). Los orgánicos se separaron y se lavaron con disolución de Na₂CO₃ (2x50 ml), se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM) dio el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 213,04 [M + H]⁺.

Preparación 10

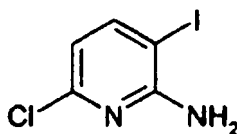
N-(6-cloro-3-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida



A una disolución seca de N-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida (Preparación 9, 8,0 g, 37,6 mmoles) en THF (120 ml), enfriada hasta -78°C, se añadió gota a gota una disolución de *tert*-butil-litio en pentano (1,7 M, 48,7 ml, 82,8 mmoles) durante 40 min. La reacción se agitó a -78°C durante 3 h antes de añadir gota a gota una disolución de yodo (11,46 g, 45,1 mmoles) en THF (40 ml). La mezcla se llevó hasta rt y se agitó durante 16 h. Se añadió HCl 2M (30 ml) a la reacción, y, después de 20 min., el disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (150 ml). Los orgánicos se separaron y se lavaron con disolución al 10% de tiosulfato de sodio (4x100 ml) y después con disolución de NaHCO₃ (2x100 ml), se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título. m/z (ES⁺) = 338,93 [M+H]⁺.

Preparación 11

6-Cloro-3-yodopiridin-2-ilamina

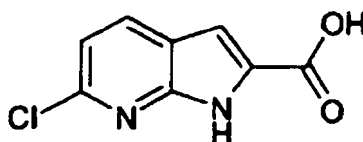


ES 2 324 173 T3

Una suspensión de N-(6-cloro-3-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida (Preparación 10, 5,0 g, 14,8 mmoles) en HCl 1 M se calentó a reflujo durante 4,5 h. La reacción se enfrió hasta rt y entonces se extrajo con éter dietílico (2x50 ml). Los orgánicos se lavaron con disolución de Na₂CO₃ (2x50 ml) antes de secarlos (MgSO₄), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM) dio el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 7,76 (1H, d), 6,46 (1H, d), 5,43-5,20 (2H, br s).

Preparación 12

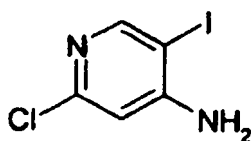
Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[2,3]piridin-2-carboxílico



A una disolución seca de 6-cloro-3-yodo-piridin-2-ilamina (Preparación 11, 2,80 g, 11,0 mmoles) en DMF (80 ml) en argón se añadió ácido pirúvico (2,29 ml, 33,0 mmoles), DABCO (3,70 g, 33,0 mmoles), después acetato de paladio (II) (124 mg, 0,55 mmoles), y la mezcla se purgó con argón durante 20 min. La reacción se calentó hasta 105°C (temp. del baño) durante 3 h antes de dejar que se enfriase hasta rt. El disolvente se eliminó *a vacío*, y entonces el material bruto se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x75 ml) antes de extraerla en NaOH 2M (2x75 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, y se extrajo en EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, 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.

Preparación 13

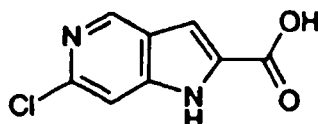
2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamina



Se añadieron sulfato de plata (7,1 g, 22,8 mmoles) y 4-amino-2-cloropiridina (4,06 g, 31,6 mmoles) a una disolución de yodo (5,65 g, 22,3 mmoles) en etanol (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 72 h. La suspensión amarilla brillante se filtró, se lavó con metanol y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre disolución saturada de Na₂CO₃ (200 ml) y EtOAc (200 ml). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con disolución de Na₂S₂O₃ (50 ml, 25%) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isohexano/EtOAc (3:1 hasta 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 14

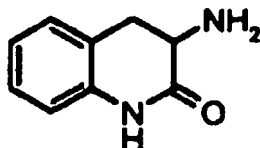
Ácido 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



Se añadió ácido pirúvico (0,86 ml, 12,4 mmoles) a una disolución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamina (Preparación 13, 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 después se calentó hasta 145°C durante 2 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se recogió en agua (200 ml). La suspensión se tornó alcalina (pH 9-10) con disolución diluida de NaOH (1 M), y se filtró a través de Celita. Después de lavar el filtrado con EtOAc (50 ml) y éter (50 ml), el pH se ajustó hasta 3 con disolución diluida de HCl (1 M). La extracción con EtOAc (5x50 ml), el secado de los extractos combinados (MgSO₄) y la 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 15

3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



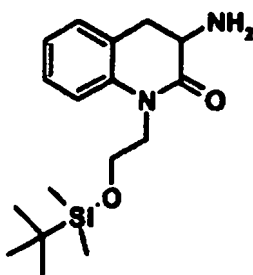
Se añadió acetamidomalonato de dietilo (63,3 g, 0,29 moles) a una disolución de etóxido sódico (20,8 g, 0,31 moles) en etanol (300 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 15 min. Se añadieron cloruro de 2-nitrobencilo (50 g, 0,29 moles) y yoduro de potasio (2,4 g, 0,02 moles), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3,5 h. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y esta se concentró entonces a la mitad *a vacío*. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío dando éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(2-nitrobencil)-malónico como un sólido amarillo. δ_H (d_6 DMSO): 1,13 (6H, t), 1,84 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,04-4,13 (4H, m), 7,22 (1H, dd), 7,50 (1H, td), 7,62 (1H, td), 7,86 (1H, dd), 8,11 (1H, s).

Se añadieron disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y polvo de hierro (19 g, 341 mmoles) a una disolución de éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(2-nitrobencil)malónico (30 g, 85,1 mmoles) en etanol (200 ml) y THF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, después se filtró a través de celita, y se lavó varias veces con metanol. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (3x150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *a vacío* dando éster etílico del ácido 3-acetilamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxílico como un sólido beige. m/z (ES^+) 277 $[M+H]^+$; RT = 2,70 min.

El éster etílico del ácido 3-acetilamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxílico (18,5 g, 67,0 mmoles) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (100 ml), y se calentó a reflujo 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo en EtOAc (2x150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se desecharon, y la fase acuosa se basificó con disolución de hidróxido de sodio (12M) y se extrajo en EtOAc (3x150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *a vacío* dando el compuesto del título como un sólido marrón. m/z (ES^+) 163 $[M+H]^+$; RT = 2,44 min.

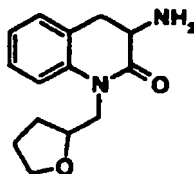
Preparación 16

3-amino-1-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



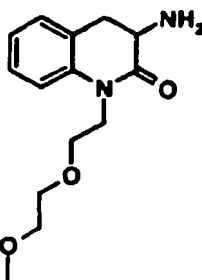
Se añadió hidruro de sodio (151 mg, 3,78 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de 3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 15, 300 mg, 1,51 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C durante un período de 5 min. Después de 1 h, se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilana (0,39 ml, 1,81 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h, y después a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se paralizó con disolución de ácido clorhídrico (1 M, 3 ml), y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se repartió entre disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y DCM (3x30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (1:19) dando el compuesto del título como un aceite amarillo. δ_H ($CDCl_3$): 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,85 (2H, br s), 2,84 (1H, t), 3,05 (1H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,83-3,98 (3H, m), 4,15-4,21 (1H, m), 7,02 (1H, td), 7,18 (1H, d), 7,22-7,30 (2H, m).

Preparación 17

3-amino-1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

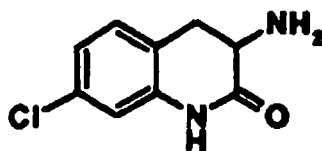
Se añadió hidruro de sodio (169 mg, 4,23 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de 3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 15, 400 mg, 2,01 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C durante un período de 5 min. Después de 1 h, se añadió bromuro de tetrahydrofurfurilo (0,28 ml, 2,21 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre disolución saturada de K₂CO₃ (30 ml) y EtOAc (3x40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (1:24) dando el compuesto del título como un aceite amarillo. m/z (ES⁺) 247 [M+H]⁺.

Preparación 18

3-amino-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro de sodio (169 mg, 4,23 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de 3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 15, 400 mg, 2,01 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C durante un período de 5 min. Después de 1 h, se añadió 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,30 ml, 2,21 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 días. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre disolución saturada de K₂CO₃ (40 ml) y EtOAc (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (1:19) dando el compuesto del título como un aceite amarillo. δ_H (CDCl₃): 1,99 (2H, br s), 2,85 (1H, t), 3,06 (1H, dd), 3,37 (3H, s), 3,51-3,68 (5H, m), 3,74 (2H, t), 4,07 (1H, dt), 4,25 (1H, dt), 7,03 (1H, td), 7,18-7,30 (3H, m).

Preparación 19

3-amino-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Ruta A:

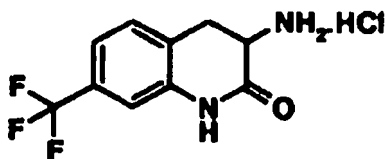
Mediante un procedimiento similar a la Preparación 15, el compuesto del título se preparó usando cloruro de 4-cloro-2-nitrobencilo, dando un sólido de color melocotón. δ_H (CD₃OD): 2,85 (1H, t), 3,11 (1H, dd), 3,61 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,20 (1H, d).

Ruta B:

A una disolución de éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-cloro-2-(2,2-dimetilpropionilamino)fenil]propiónico (Preparación 49, 1,23 g, 2,98 mmoles) en THF (50 ml) se añadió ácido clorhídrico diluido (2 N, 50 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 72 h. Tras enfriar hasta rt, y concentrar *a vacío*, el residuo se distribuyó entre disolución saturada de carbonato de sodio (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x1 50 ml). El lavado de las fracciones combinadas de EtOAc con disolución saturada de carbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml) dio una disolución que se concentró después de secar (MgSO₄). La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol : 9/1, 0,5% de trietilamina) dio el compuesto del título como un sólido incoloro. δ_{H} (d₄ MeOH): 2,85 (1H, t), 3,11 (1H, dd), 3,61 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,20 (1H, d).

Preparación 20

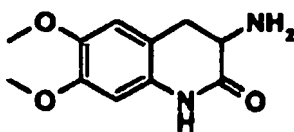
15 *Hidrocloruro de 3-amino-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona*



Mediante un procedimiento similar a la Preparación 15, el compuesto del título se preparó usando cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)bencilo, dando un sólido blanco. δ_{H} (d₆ DMSO): 3,19 (1H, t), 3,34 (1H, dd), 4,26-4,31 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,34 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 8,72 (3H, s), 11,00 (1H, s).

Preparación 21

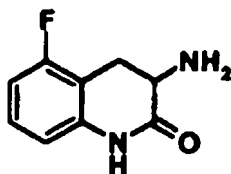
30 *3-amino-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona*



Mediante un procedimiento similar a la Preparación 15, el compuesto del título se preparó usando bromuro de 4,5-dimetoxi-2-nitrobencilo, dando un sólido amarillo. δ_{H} (CD₃OD): 2,75 (1H, t), 2,96 (1H, dd), 3,51 (1H, dd), 3,75 (6H, s), 6,49 (1H, s), 6,78 (1H, s).

Preparación 22

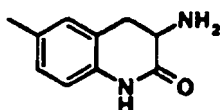
45 *3-amino-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona*



Mediante un procedimiento similar a la Preparación 15, el compuesto del título se preparó usando bromuro de 2-fluoro-6-nitrobencilo, dando un sólido rosado. m/z (ES⁺) 181 [M+H]⁺.

Preparación 23

60 *3-amino-6-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona*

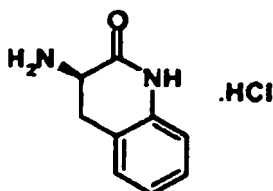


ES 2 324 173 T3

Mediante un procedimiento similar a la Preparación 15, el compuesto del título se preparó usando cloruro de 5-metil-2-nitrobencilo, dando un sólido bronceado. m/z (ES^+) 177 $[M+H]^+$.

Preparación 24

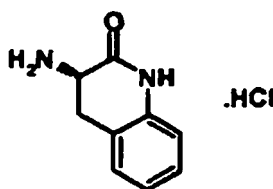
Hidrocloruro de 3-(R)-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



El compuesto del título se preparó según el método de Davis *et. al.* (J. Med. Chem, 1972, 15, 325). δ_H (d_6 DMSO): 7,30-7,19 (2H, m), 7,04-6,93 (2H, m), 4,26-4,14 (1H, m), 3,29-3,07 (2H, m).

Preparación 25

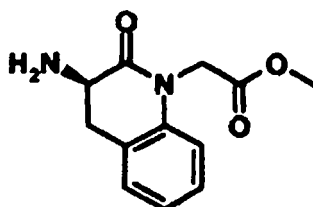
Hidrocloruro de 3-(S)-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



El compuesto del título se preparó según la Preparación 24. δ_H (d_6 DMSO): 7,30-7,20 (2H, m), 7,03-6,91 (2H, m), 4,26-4,14 (1H, m), 3,28-3,09 (2H, m).

Preparación 26

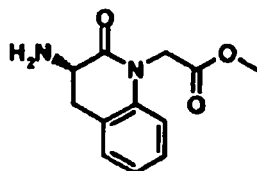
Éster metílico del ácido (3-(R)-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético



A una disolución de hidrocloruro de 3-(R)-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 24, 50 mg, 0,25 mmoles) en DMF (5 ml) en argón, enfriada hasta 0°C (baño de hielo), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 25 mg, 0,63 mmoles) en porciones, y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió bromoacetato de metilo (26 μ l, 0,28 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h antes de calentarla hasta rt durante 1,5 h. Se añadió HCl conc. (1 ml) a la reacción, la cual se agitó durante 10 min antes de concentrar el disolvente *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con disolución de $NaHCO_3$ (2x10 ml) antes de secarlo ($MgSO_4$), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$) dio el compuesto del título. m/z (ES^+) = 235,04 $[M+H]^+$; RT = 2,05 min.

Preparación 27

Éster metílico del ácido (3-(S)-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético

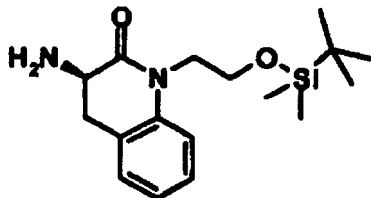


ES 2 324 173 T3

El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloreto de 3-(*S*)-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 25) según la Preparación 26. m/z (ES^+) = 235,03 [$M+H$] $^+$; RT = 1,97 min.

Preparación 28

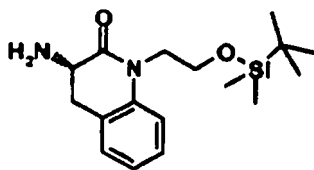
3-(*R*)-amino-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A una suspensión de hidrocloreto de 3-(*R*)-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 24, 199 mg, 1,0 mmoles) en DMF (10 ml), enfriada hasta 0°C (baño de hielo), se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmoles) en porciones durante 5 min. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h antes de añadir (2-bromoetoxi) *tert*-butildimetilsilano (260 μ l, 1,2 mmoles). La mezcla se llevó hasta rt y después se calentó hasta 60°C (Temp. del baño) durante 3 h. El disolvente se concentró *a vacío*, y después el residuo bruto se recogió en EtOAc (50 ml). Los orgánicos se lavaron con disolución de $NaHCO_3$ (2x30 ml) y después con salmuera (30 ml) antes de secarlos ($MgSO_4$), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 9:1 DCM/MeOH) dio el compuesto del título. δ_H ($CDCl_3$): 7,31-7,15 (3H, m), 7,07-7,0 (1H, m), 4,23-4,14 (1H, m), 4,0-3,83 (3H, m), 3,6-3,50 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 2,90-2,80 (1H, m), 1,86 (9H, s), 0,04-0,00 (6H, m); m/z (ES^+) = 321,13 [$M+H$] $^+$; RT = 3,04 min.

Preparación 29

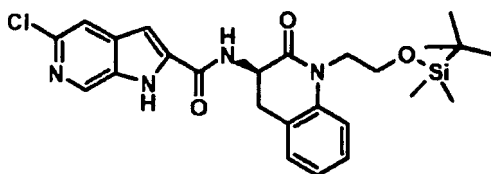
3-(*R*)-amino-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloreto de 3-(*S*)-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 25) según la Preparación 28. δ_H ($CDCl_3$): 7,31-7,15 (3H, m), 7,07-7,0 (1H, m), 4,23-4,14 (1H, m), 4,0-3,83 (3H, m), 3,6-3,50 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 2,90-2,80 (1H, m), 1,86 (9H, s), 0,04-0,00 (6H, m); m/z (ES^+) = 321,15 [$M+H$] $^+$; RT = 3,09 min.

Preparación 30

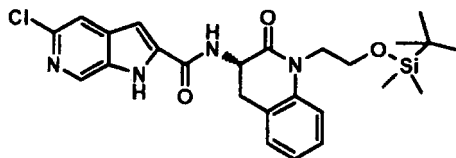
{1-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-2-*exo*-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il}amida del ácido (*R*)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico



A una disolución de 3-(*R*)-amino-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 28, 130 mg, 0,41 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 80 mg, 0,41 mmoles) seguido de DIPEA (177 μ l, 1,01 mmoles) y HOBt (68 mg, 0,45 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (93 mg, 0,49 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 h a rt. El disolvente se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). Los orgánicos se lavaron con disolución de $NaHCO_3$ (2x30 ml) y salmuera (30 ml) y después se secó ($MgSO_4$), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 DCM/MeOH) dio el compuesto del título. δ_H ($CDCl_3$): 10,2 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,80 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,4-7,24 (2H, m), 7,16-7,09 (1H, m), 6,97 (1H, s), 4,76-4,66 (1H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 4,09-3,86 (3H, m), 3,67-3,59 (1H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 1,87 (9H, s), 0,04 (3H, s), 0,00 (3H, s); m/z (ES^+) = 499,09 [$M+H$] $^+$; RT = 4,23 min.

Preparación 31

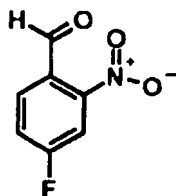
[1-[2-(terc-butildimetilsililo)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido (S)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 3-(R)-amino-1-[2-(terc-butyl-dimethyl-silaniloxy)-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 29) según la Preparación 30. δ_H (CDCl₃): 9,76 (1H, s), 8,70 (1H, s), 7,69 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,40-7,23 (2H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 6,69 (1H, s), 4,71-4,63 (1H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 4,07-3,86 (3H, m), 3,68-3,60 (1H, m), 2,96-2,84 (1H, m), 1,86 (9H, s), 0,04 (3H, s), 0,00 (3H, s).

Preparación 32

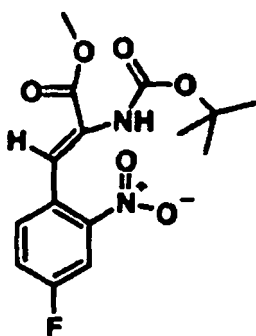
4-fluoro-2-nitrobenzaldehído



A una disolución de 2-nitro-4-fluorotolueno (5,0 g, 32,2 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió DMF.DMA (12,84 ml, 97 mmoles), y la reacción se calentó hasta 135°C (temp. del baño) durante 20 h. La mezcla se enfrió hasta rt antes de añadirla a una disolución agitada de peryodato de sodio (6,9 g, 97 mmoles) en agua/DMF (23 ml: 12 ml) vía una cánula. La reacción se agitó a rt durante 3 h y después se filtró, y el precipitado se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se separó, y los orgánicos se lavaron con agua (3x100 ml) y se secaron (MgSO₄) antes de eliminar el disolvente *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 hexano/EtOAc) dio el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 10,36 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,49 (1H, m).

Preparación 33

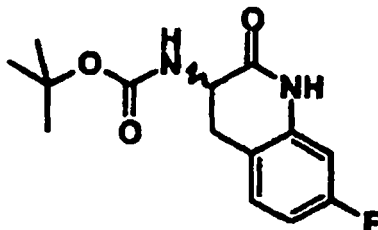
Éster etílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-2-nitrofenil)acrílico



A una disolución de éster trimetílico de (+/-)-BOC- α -fosfonglicina (1,66 g, 5,59 mmoles) en THF (20 ml), enfriada hasta 78°C, se añadió una disolución de tetrametilguanidina (670 μ l, 5,34 mmoles) en THF (6 ml), gota a gota. La reacción se agitó durante 20 min antes de añadir una disolución de 4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (Preparación 32, 860 mg, 5,09 mmoles) en THF (12 ml) vía una cánula. La reacción se agitó a rt durante 16 h antes de concentrar el disolvente *a vacío*. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2x30 ml) y después con salmuera (30 ml) antes de secarlo (MgSO₄), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna dio el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 7,83 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 7,33-7,25 (1H, m), 3,88 (3H, s), 1,31 (9H, s); m/z (ES⁺) = 241,06 [M+H]⁺; RT = 3,58 min.

Preparación 34

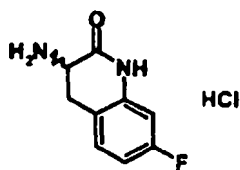
Éster *terc*-butilico del ácido (7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)carbámico



A una disolución del éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-2-nitrofenil)acrílico (Preparación 33, 1,65 g, 4,85 mmoles) en etanol (80 ml) se añadió paladio (10%) sobre carbón (516 mg, 0,48 mmoles), y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, después se añadió metóxido de sodio al 25% en metanol (1,1 ml, 4,85 mmoles), y la reacción se agitó durante otras 16 h. Se añadió agua (50 ml), y los orgánicos se extrajeron en EtOAc (2x200 ml), se lavaron con salmuera (2x50 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se eliminó *a vacío*, y después la trituración en éter dietílico/hexano dio el compuesto del título. δ_H (CD₃OD): 7,23-7,14 (1H, m), 6,74-6,66 (1H, m), 6,62 (1H, dd), 4,32-4,24 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,98-2,86 (1H, m), 1,46 (9H, s).

Preparación 35

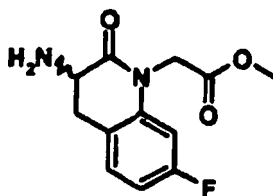
Hidrocloreto de 3-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



A una disolución del éster *terc*-butilico del ácido (7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)carbámico (Preparación 34, 840 mg, 3,0 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió a disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se concentró *a vacío*, después el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se lavó con EtOAc (20 ml). El disolvente acuoso se eliminó *a vacío* para dar el compuesto del título. δ_H (CD₃OD): 7,23 (1H, dd), 6,80-6,70 (1H, m), 6,65 (1H, dd), 4,17 (1H, dd), 3,32-3,19 (1H, m), 3,13-2,98 (1H, m).

Preparación 36

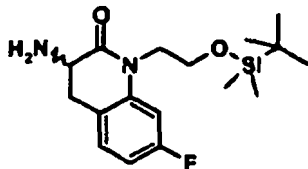
Éster metílico del ácido (3-amino-7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)acético



El hidrocloreto de 3-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 35) se alquiló según la Preparación 26. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 92:8 CH₂Cl₂, MeOH) dio el compuesto del título. δ_H (d₆ DMSO): 7,31-7,22 (1H, m), 6,93 (1H, dd), 6,88-6,78 (1H, m), 4,82-4,48 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,46 (1H, dd), 2,98 (1H, dd), 2,77-2,65 (1H, m).

Preparación 37

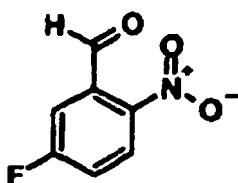
3-amino-1-[2-(*terc*-butildimetilsililo)-etil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



El hidrocloreto de 3-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 35) se alquiló según la Preparación 28 para dar el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 7,12-7,04 (2H, m), 6,72-6,64 (1H, m), 4,18-4,09 (1H, m), 3,92-3,79 (3H, m), 3,52 (1H, dd), 3,0 (1H, dd), 2,81-2,70 (1H, m), 0,83 (9H, s), 0,05-0,00 (6H, m):

Preparación 38

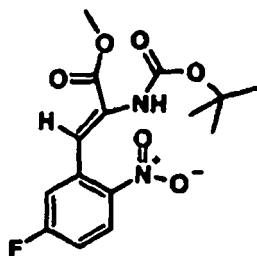
5-fluoro-2-nitrobenzaldehído



Se hizo reaccionar 5-fluoro-2-nitrotolueno de la misma manera que el 4-fluoro-2-nitrotolueno según la Preparación 32 para dar el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 10,43 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,45-7,37 (1H, m).

Preparación 39

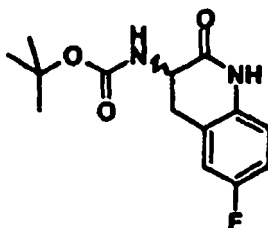
Éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)acrílico



Se hizo reaccionar 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (Preparación 38) según la Preparación 33 para dar el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 8,16 (1H, dd), 7,50 (1H, s), 7,22 (1H, dd), 7,11-7,05 (1H, m), 6,52 (1H, brs), 3,87 (3H, s), 1,27 (9H, s).

Preparación 40

Éster *terc*-butílico del ácido (6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)carbámico

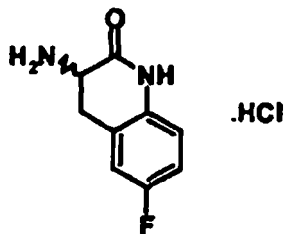


ES 2 324 173 T3

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)acrílico (Preparación 39) según la Preparación 15 para dar el compuesto del título. δ_H (CDCl₃): 8,43 (1H, br s), 6,94-6,87 (2H, m), 6,80-6,74 (1H, m), 5,6 (1H, br s), 4,38-4,25 (1H, m), 3,53-3,39 (1H, m), 2,90-2,75 (1H, m), 1,47 (9H, s).

5 Preparación 41

Hidrocloreto de 3-amino-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



10

15

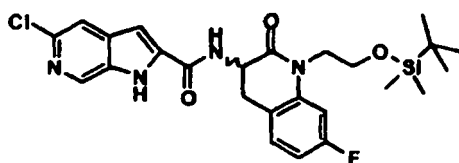
20

El éster *terc*-butilico del ácido (6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)carbámico (Preparación 40) se desprotegió según la Preparación 35 para dar el compuesto del título. δ_H (CD₃OD): 7,08-6,89 (3H, m), 4,22-4,13 (1H, m), 3,35-3,23 (1H, m), 3,19-3,08 (1H, m).

Preparación 42

25

{1-[2-(terc-butildimetilsililo)etil]-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



30

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12 a partir del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 18) y la amina apropiada. m/z (ES⁺) = 519,09 [M+H]⁺; RT 4,28 min.

Preparación 43 y 44

40

Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 para preparar los compuestos de la Preparación 43 y 44 a partir del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3) y la amina apropiada.

45

50

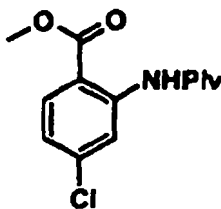
55

60

65

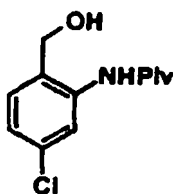
Prep.	Estructura	Amina	RT (min.)	m/z (ES ⁺)
43		WO 03/074532	4,39	513 [M+H] ⁺
44		Preparación 16	4,42	499 [M+H] ⁺

Preparación 45

Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(2,2-dimetilpropionilamino)benzoico

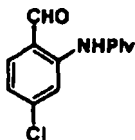
A una disolución de éster metílico del ácido 2-amino-4-cloro-benzoico comercialmente disponible (LANCASTER, 3,0 g, 16,2 mmoles) en DCM seco (50 ml) se añadió DIPEA (5,1 ml, 29,3 mmoles), cloruro de pivaloilo (3,6 ml, 29,2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,41 mmoles). La mezcla se agitó durante 2,5 h, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con ácido clorhídrico diluido (1 N, 100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarla (MgSO₄) y concentrarla para dar un residuo sólido. La recrystalización en metanol dio el compuesto del título como agujas incoloras. δ_H (CDCl₃): 1,35 (9H, s), 3,93 (3H, s), 7,04 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,91 (1H, s), 11,35 (1H, br s); m/z (ES) = 268,08 [M-H]⁻; RT = 4,06 min.

Preparación 46

N-(5-cloro-2-hidroximetilfenil)-2,2-dimetilpropionamida

A una disolución del éster metílico del ácido 4-cloro-2-(2,2-dimetilpropionilamino)benzoico (Preparación 45, 1,83 g, 6,78 mmoles) en etanol (100 ml) y agua (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (530 mg, 14,0 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 h a rt. La disolución se acidificó con ácido clorhídrico diluido (pH 2-3), y se diluyó con agua (200 ml) antes de concentrarla hasta la mitad del volumen original. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml), y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta un residuo oleoso. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc: 2/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (CDCl₃): 1,29 (9H, s), 2,80 (1H, br s), 4,65 (2H, s), 7,00 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 8,19 (1H, d), 9,09 (1H, br s); m/z (ES) = 240,06 [M-H]⁻; RT = 3,19 min.

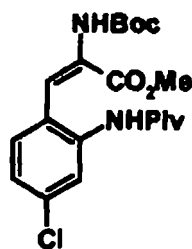
Preparación 47

N-(5-cloro-2-formilfenil)-2,2-dimetil-propionamida

A una disolución de N-(5-cloro-2-hidroximetilfenil)-2,2-dimetilpropionamida (Preparación 46, 970 mg, 4,01 mmoles) en DCM seco (40 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,80 g, 4,24 mmoles). Después de agitar durante 2 h a rt, se añadió una disolución alcalina de tiosulfato de sodio (27 g de Na₂SO₃ disueltos en 100 ml de disolución saturada de NaHCO₃), y la emulsión se agitó vigorosamente durante 20 min adicionales. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). El lavado de los extractos combinados con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml) dio una disolución, que se concentró tras secar (MgSO₄). La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc: 5/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (CDCl₃): 1,36 (9H, s), 7,19 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,91 (1H, d), 9,90 (1H, s), 11,45 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 240,06 [M+H]⁺; RT = 3,79 min.

Preparación 48

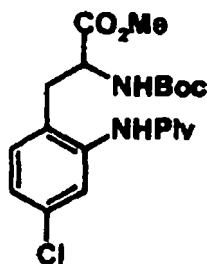
Éster metílico del ácido (E,Z)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-cloro-2-(2,2-dimetilpropionil-amino)fenil]acrílico



A una disolución de éster trimetílico de (+/-)-Boc- α -fosfonoglicina (1,10 g, 3,70 mmoles) en THF seco (10 ml) a -78°C se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,45 ml, 3,59 mmoles), y la mezcla se agitó en frío durante 20 min. Se añadió una disolución de N-(5-cloro-2-formilfenil)-2,2-dimetilpropionamida (Preparación 47, 740 mg, 3,09 mmoles) en THF seco (10 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 12 h adicionales. La distribución entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml), seguido de la separación de la capa orgánica, dio, tras secar (MgSO_4) y concentrar, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc: 2/1) dio el o los compuestos del título como un aceite o aceites incoloros. δ_{H} (CDCl_3)-producto principal: 1,33 (9H, s), 1,34 (9H, s), 3,91 (3H, s), 6,43 (1H, br s), 7,08 (1H, s), 7,11 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,61 (1H, br s), 8,11 (1H, d)-producto secundario: 1,31 (9H, s), 1,54 (9H, s), 3,63 (3H, s), 6,99 (1H, brs), 7,06 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,61 (1H, br s), 8,34 (1H, m); m/z (ES^-) = 409,14 $[\text{M-H}]^-$; RT = 3,72 min.

Preparación 49

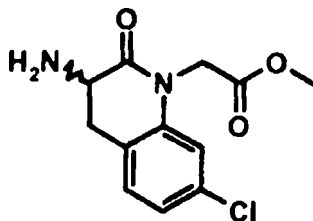
Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-cloro-2-(2,2-dimetilpropionilamino)fenil]propiónico



A una disolución del éster metílico del ácido (E,Z)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-cloro-2-(2,2-dimetilpropionil-amino)fenil]acrílico (Preparación 48, 502 mg, 1,22 mmoles) en metanol (10 ml) se añadieron limaduras de magnesio (60 mg, 2,47 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 12 h. Se añadió tolueno (200 ml), y la capa orgánica resultante se lavó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml) antes de secarla (MgSO_4) y concentrarla. El aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_{H} (CDCl_3): 1,38 (9H, s), 1,43 (9H, s), 2,96-3,10 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,56 (1H, m), 5,19 (1H, br d), 7,06 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 7,84 (1H, m), 8,06 (1H, br s); m/z (ES^-) = 411,18 $[\text{M-H}]^-$; RT = 3,92 min.

Preparación 50

Éster metílico del ácido (3-amino-7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)acético



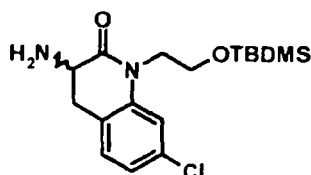
A una disolución agitada vigorosamente de 3-amino-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 19, 630 mg, 3,24 mmoles) en DMF (20 ml) a 0°C se añadió dispersión de hidruro de sodio (146 mg, 3,65 mmoles, 60%). Después de 30 min. se añadió bromoacetato de metilo (0,31 ml, 3,27 mmoles), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó durante otras 12 h antes de añadirla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de

ES 2 324 173 T3

sodio (150 ml). La extracción con EtOAc (3x50 ml) y el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) dio, tras secar (MgSO_4) y concentrar *a vacío*, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM y después DCM/metanol: 19/1 y después DCM/metanol: 9/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl_3): 1,80 (2H, br s), 2,87 (1H, dd), 3,08 (1H, dd), 3,63 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,43 (1H, d), 4,86 (1H, d), 6,74 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 7,15 (1H, d); m/z (ES^+) = 269,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 2,04 min.

Preparación 51

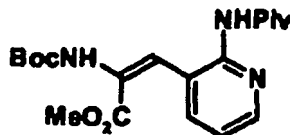
3-amino-1-[2-(terc-butildimetilsilanilo)-etil]-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



A una disolución agitada vigorosamente de 3-amino-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 19, 149 mg, 0,76 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió dispersión de hidruro de sodio (38 mg, 0,95 mmoles, 60%). Después de 1 h, se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (165 μl , 0,77 mmoles), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó otras 12 h antes de añadirla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La extracción con EtOAc (3x50 ml) y el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) dio, tras secar (MgSO_4) y concentrar *a vacío*, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol: 19/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl_3): 0,00, 0,03 (6H, 2xs), 0,85 (9H, s), 1,73 (2H, br s), 2,79 (1H, dd), 3,03 (1H, dd), 3,54 (1H, dd), 3,86-3,93 (3H, m), 4,19 (1H, m), 6,98 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 7,39 (1H, d); m/z (ES^+) = 355,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 3,27 min.

Preparación 52

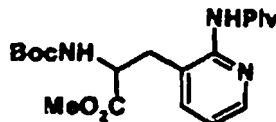
Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-piridin-3-il]acrílico



A una disolución de éster trimetílico de (+/-)-Boc- α -fosfonoglicina (1,52 g, 5,11 mmoles) en THF seco (20 ml) a -78°C se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,60 ml, 4,78 mmoles), y la mezcla se agitó en frío durante 20 min. Se añadió gota a gota una disolución de N-(3-formilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida comercialmente disponible (SPECS y BioSPECS, 960 mg, 4,65 mmoles) en THF seco (20 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 12 h adicionales antes de verterla en agua (200 ml). La extracción con EtOAc (3x75 ml) y el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) dieron, tras secar (MgSO_4) y concentrar *a vacío*, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc: 1/3) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl_3): 1,33 (9H, s), 1,37 (9H, s), 3,84 (3H, s), 6,37 (1H, br s), 7,06 (1H, s), 7,16 (1H, dd), 7,80-7,83 (2H, m), 8,38 (1H, d); m/z (ES^+) = 377,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 3,36 min.

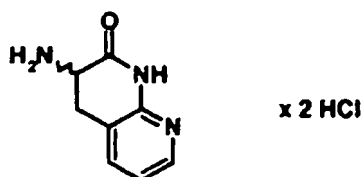
Preparación 53

Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)piridin-3-il]propiónico



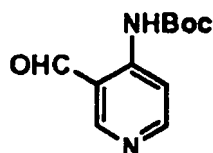
Se añadió paladio sobre carbón (266 mg, 10% en peso) a una disolución del éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)piridin-3-il]acrílico (Preparación 52, 1,40 g, 3,71 mmoles) en etanol (50 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. Después de filtrar a través de celita y lavar repetidamente el catalizador con metanol, el filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_{H} (CDCl_3): 1,34 (9H, s), 1,37 (9H, s), 2,83 (1H, dd), 3,22 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 4,62 (1H, m), 5,32 (1H, br d), 7,14 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,98 (1H, br s), 8,34 (1H, d); m/z (ES^+) = 380,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 3,24 min.

Preparación 54

Dihidrocloruro de 3-amino-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona

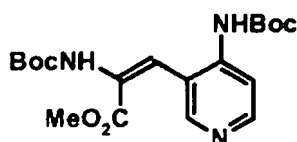
Se disolvió éster metílico del ácido 2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-piridin-3-il]propiónico (Preparación 53, 1,30 g, 3,43 mmoles) en ácido clorhídrico diluido (2 N, 50 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 72 h. Después de enfriar hasta rt y concentrar *a vacío*, el residuo se recogió en agua (200 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x50 ml) y se concentró. La adición de metanol (~10 ml) condujo a la precipitación del compuesto del título, que se obtuvo como un sólido blanquecino después de filtrar. δ_H (D_2O): 3,36 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,27 (1H, d); m/z (ES^+) = 164,05 [$M-2HCl+H$] $^+$; RT = 0,31 min.

Preparación 55

*4-[N-(*tert*-butiloxicarbonil)amino]-3-piridin-carboxaldehído*

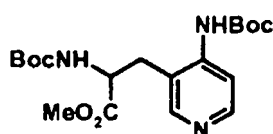
El compuesto del título se sintetizó vía un método conocido a partir de 4-[N-(*tert*-butiloxicarbonil)-amino]piridina (M.C. Venuti *et al.*, J. Med Chem., 1988, 31, 2136-2145). δ_H ($CDCl_3$): 1,55 (9H, s), 8,34 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,76 (1H, s), 9,98 (1H, s), 10,43 (1H, br s); m/z (ES^+) = 223,01 [$M+H$] $^+$; RT = 3,01 min.

Preparación 56

*Éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-*tert*-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)acrílico*

A una disolución de éster trimetílico de (+/-)-Boc-oc-fosfonoglicina (1,50 g, 5,05 mmoles) en THF seco (20 ml) a -78°C se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,60 ml, 4,78 mmoles), y la mezcla se agitó en frío durante 20 min. Se añadió lentamente una disolución de 4-[N-(*tert*-butiloxicarbonil)amino]-3-piridincarboxaldehído (Preparación 55, 1,0 g, 4,50 mmoles) en THF seco (10 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 12 h adicionales antes de verterla en agua (200 ml). La extracción con EtOAc (3x75 ml) y el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) dieron, tras secar ($MgSO_4$) y concentrar *a vacío*, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/acetona: 2/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H ($CDCl_3$): 1,31 (9H, s), 1,53 (9H, s), 3,91 (3H, s), 6,61, 6,76 (2H, 2 xbr s), 7,05 (1H, s), 8,06 (1H, d), 8,37-8,39 (2H, m); m/z (ES^+) = 394,13 [$M+H$] $^+$; RT = 2,81 min.

Preparación 57

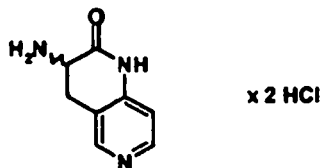
*Éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-*tert*-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)propiónico*

ES 2 324 173 T3

Se añadió paladio sobre carbón (225 mg, 10% en peso) a una disolución de éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)acrílico (Preparación 56, 1,02 g, 2,59 mmoles) en etanol (40 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. Después de filtrar a través de celita y lavar repetidamente el catalizador con metanol, el filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (CDCl₃): 1,50 (9H, s), 1,56 (9H, s), 2,94 (1H, dd), 3,16 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,30 (1H, m), 5,61 (1H, br d), 8,13-8,16 (2H, m), 8,37 (1H, d), 8,54 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 396,15 [M+H]⁺; RT = 2,95 min.

Preparación 58

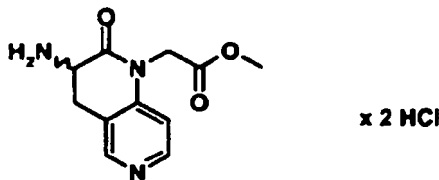
Dihidrocloruro 3-amino-3,4-dihidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona



Se disolvió éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)propiónico (Preparación 57, 830 mg, 2,10 mmoles) en ácido clorhídrico diluido (2 N, 50 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta rt y concentrar *a vacío*, el residuo se recogió en agua (200 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml) y éter dietílico (50 ml), y después se concentró nuevamente para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (D₂O): 3,40 (1H, dd), 3,69 (1H, m), 4,60 (1H, m), 7,44 (1H, m), 8,53 (1H, m), 8,61 (1H, m); m/z (ES⁺) = 164,03 [M-2HCl+H]⁺; RT = 0,22 min.

Preparación 59

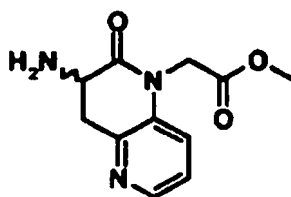
Dihidrocloruro del éster metílico del ácido (3-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,6]naftiridin-1-il)acético



A una disolución agitada vigorosamente de dihidrocloruro de 3-amino-3,4-dihidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (Preparación 58, 203 mg, 0,86 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió dispersión de hidruro de sodio (119 mg, 2,98 mmoles, 60%). Después de 1,5 h, se añadió bromoacetato de metilo (80 μ l, 0,85 mmoles), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó otras 12 h antes de añadirla en agua (100 ml). La disolución se volvió ácida (pH 2-3) con ácido clorhídrico diluido (1 N), y se lavó con acetato de etilo (30 ml). Después de concentrar *a vacío*, el compuesto del título se obtuvo como un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_H (D₂O): 3,53 (1H, dd), 3,75 (1H, dd), 4,74 (1H, m), 4,92 (1H, d), 5,14 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,70 (1H, d), 8,75 (1H, s); m/z (ES⁺) = 236,03 [M-2HCl+H]⁺; RT = 0,42 min.

Preparación 60

Éster metílico del ácido (3-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-il)acético

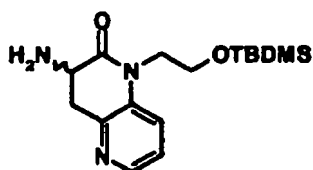


ES 2 324 173 T3

A una disolución agitada vigorosamente de dihidrocloruro de 3-amino-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (documento WO 03/074532, 202 mg, 0,86 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió dispersión de hidruro de sodio (120 mg, 3,00 mmoles, 60%). Después de 1,5 h, se añadió bromoacetato de metilo (80 µl, 0,85 mmoles), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó otras 12 h antes de añadirla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml). La extracción con EtOAc (3x50 ml) y el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) dieron, tras secar (MgSO₄) y concentrar *a vacío*, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol: 85/15) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (d₄ MeOH): 3,17 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 3,79 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,89 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 8,18 (1H, d); m/z (ES⁺) = 236,05 [M+H]⁺; RT = 0,53 min.

Preparación 61

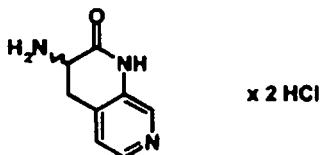
3-amino-1-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona



A una disolución agitada vigorosamente de dihidrocloruro de 3-amino-3,4-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (documento WO 03/074532, 200 mg, 0,85 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió dispersión de hidruro de sodio (114 mg, 2,85 mmoles, 60%). Después de 45 min, se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (185 µl, 0,86 mmoles), el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó otras 12 h antes de añadirla en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml). La extracción con acetato de etilo (3x50 ml) y el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) dieron, tras secar (MgSO₄) y concentrar *a vacío*, un residuo oleoso. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol: 9/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (d₄ MeOH): 0,00, 0,02 (6H, 2xs), 0,84 (9H, s), 3,09 (1H, dd), 3,30 (1H, dd), 3,74 (1H, dd), 3,89-4,23 (4H, 3xm), 7,36 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,17 (1H, d); m/z (ES⁺) = 322,13 [M+H]⁺; RT = 2,74 min.

Preparación 62

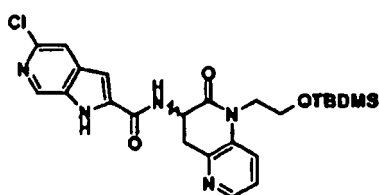
Dihidrocloruro de 3-amino-3,4-dihidro-1H-[1,7]naftiridin-2-ona



A una disolución de (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naftiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (documento WO 03/074532, 400 mg, 1,52 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió ácido clorhídrico (3 ml, 4 N en dioxano). Tras agitar durante 4 h a rt, la disolución se concentró *a vacío* antes de que el residuo se recogiese en agua (150 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2x50 ml) y se concentró. La adición de metanol (~5 ml) condujo a la precipitación del compuesto del título, que se obtuvo como un sólido blanco tras filtrar. δ_H (D₂O): 3,56 (1H, dd), 3,75 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,46 (1H, d); m/z (ES⁺) = 164,05 [M-2HCl+H]⁺; RT = 0,21 min.

Preparación 63

{1-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naftiridin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico

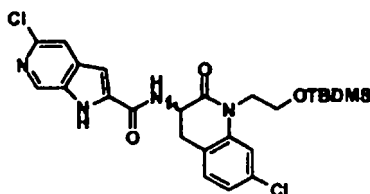


ES 2 324 173 T3

El compuesto del título se preparó según el método de Ejemplo 69 a partir de ácido cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3) y la amina apropiada: m/z (ES⁺) = 500,11 [M+H]⁺; RT = 3,98 min.

Preparación 64

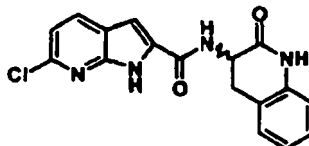
{1-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-7-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A una disolución de ácido 5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 16, 115 mg, 0,59 mmoles), EDCI (132 mg, 0,69 mmoles) y HOBt monohidratado (89 mg, 0,58 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió 3-amino-1-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 7, 200 mg, 0,56 mmoles) y DIPEA (220 μ l, 1,26 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 12 h a rt antes de que la mezcla de reacción se repartiese entre EtOAc (50 ml) y agua/salmuera (100 ml, 1:1). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml), y entonces los orgánicos combinados se lavaron con disolución diluida de HCl (1 M, 50 ml), con disolución diluida de NaOH (1 M, 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc: 1/2) dio el compuesto del título como un sólido incoloro. TLC (hexano/EtOAc: 1/3): R_f 0,60; δ_{H} (d₆ DMSO): 0,00, 0,01 (6H, 2xs), 0,83 (9H, s), 3,14-3,21 (2H, m), 3,84-3,98 (3H, 2xm), 4,20 (1H, m), 4,78 (1H, ddd), 7,15 (1H, dd), 7,30 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,15 (1H, d), 12,41 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 533,19 [M+H]⁺; RT = 4,77 min.

Ejemplo 1

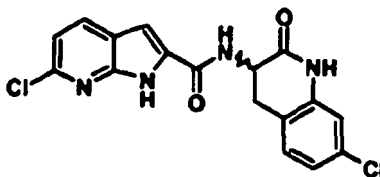
(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido 6-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A una disolución de 3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 15, 27 mg, 0,17 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió ácido 6-cloro-1H-pirroló[2,3b]piridin-2-carboxílico (Preparación 12, 30 mg, 0,15 mmoles), HOBt (26 mg, 0,17 mmoles) y DIPEA (66 μ l, 0,38 mmoles), y la reacción se agitó durante 5 min. Se añadió EDCI (35 mg, 0,18 mmoles), y la reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (30 ml), con disolución de NaHCO₃ (2x25 ml) y después con salmuera (2x25 ml) antes de secarlos (MgSO₄) y concentrarlos *a vacío*. La purificación mediante HPLC Prep dio el compuesto del título. δ_{H} (d₆ DMSO): 8,20 (1H, d), 7,29-7,17 (4H, m), 7,00-6,89 (2H, m), 4,80-4,70 (1H, m), 3,21-3,06 (2H, m); m/z (ES⁺) = 341,09 [M+H]⁺; RT = 3,33 min.

Ejemplo 2

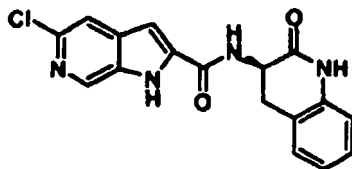
(7-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido 6-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el Ejemplo 1 usando 3-amino-7-cloro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 19) en lugar de 3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona. δ_{H} (d₆ DMSO): 8,19 (1H, d), 7,30-7,24 (3H, m), 7,20 (1H, d), 6,94 (1H, s), 4,81-4,71 (1H, m), 3,16-3,09 (2H, m); m/z (ES⁺) = 375,05 [M+H]⁺; RT = 3,46 min.

Ejemplo 3

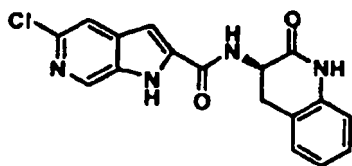
(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido (*R*)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico



A una suspensión de hidrocloreto de 3-(*R*)-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 24, 67 mg, 0,34 mmoles) en DMF (5 ml) en argón se añadió DIPEA (186 μ l, 1,07 mmoles), ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 60 mg, 0,31 mmoles) y HOBt (51 mg, 0,34 mmoles), y la reacción se agitó durante 5 min. Se añadió EDCI (76 mg, 0,5 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 h a rt. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). Los orgánicos se lavaron con disolución de NaHCO₃ (2x15 ml) y después con salmuera (15 ml) antes de secarlos (MgSO₄), y el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación mediante cristalización en metanol dio el compuesto del título. δ_H (d₆ DMSO): 8,61 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,29-7,17 (3H, m), 7,00-6,90 (2H, m), 4,82-4,73 (1H, m), 3,22-3,06 (2H, m); m/z (ES⁺) = 341,03 [M+H]⁺; RT = 3,24 min.

Ejemplo 4

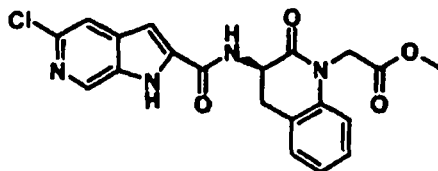
(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido (*S*)-5-cloro-1*A*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloreto de 3-(*S*)-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 25) según el Ejemplo 3. δ_H (d₆ DMSO): 8,61 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,29-7,17 (3H, m), 7,00-6,90 (2H, m), 4,82-4,73 (1H, m), 3,22-3,06 (2H, m); m/z (ES⁺) = 341,02 [M+H]⁺; RT = 3,20 min.

Ejemplo 5

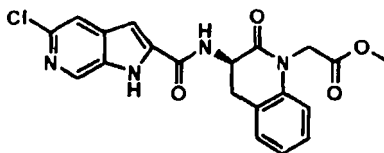
Éster metílico del ácido {3-(*R*)-[(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il}acético



A una disolución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 30 mg, 0,15 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió éster metílico del ácido (3-(*R*)-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)-acético (Preparación 26, 36 mg, 0,15 mmoles), HOBt (26 mg, 0,17 mmoles) y DIPEA (67 μ l, 0,38 mmoles), y la reacción se agitó durante 5 min. Se añadió EDCI (35 mg, 0,18 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 h a rt. El disolvente se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Los orgánicos se lavaron con 1 M de NaOH (2x20 ml) y con salmuera (20 ml), y después se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó *a vacío*. La trituration con metanol dio el compuesto del título. δ_H (d₆ DMSO): 8,61 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,39-7,26 (3H, m), 7,14-7,06 (2H, m), 4,91-4,77 (2H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,34-3,06 (2H, m); m/z (ES⁺) = 413,05 [M+H]⁺; RT = 3,31 min.

Ejemplo 6

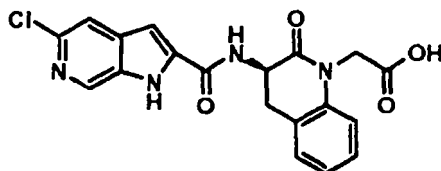
Éster metílico del ácido {3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido (3-(S)-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético (Preparación 27) según el Ejemplo 5. δ_H (d_6 DMSO): 8,61 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,39-7,26 (3H, m), 7,14-7,06 (2H, m), 4,91-4,77 (2H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,34-3,06 (2H, m); m/z (ES^+) = 413,04 [$M+H$] $^+$; RT = 3,34 min.

Ejemplo 7

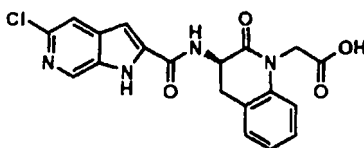
Ácido {3-(R)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



A una suspensión del éster metílico del ácido {3-(R)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 5, 15,2 mg, 0,04 mmoles) en THF (2 ml) se añadió una disolución 2 M de LiOH (40 μ l, 0,08 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se concentró *a vacío*, y entonces el residuo se disolvió en agua (15 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc *ants* de acidificarla hasta pH 2 con HCl 2 M. Los orgánicos se extrajeron en EtOAc (20 ml), y el disolvente se eliminó *a vacío* para dar el compuesto del título. δ_H (CD_3OD): 8,63 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,39-7,30 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,14 (1H, m), 7,04 (1H, d), 5,03-4,89 (2H, m), 4,63 (1H,d), 3,37-3,20 (2H, m); m/z (ES) = 399,01 [$M+H$] $^+$; RT = 3,20 min.

Ejemplo 8

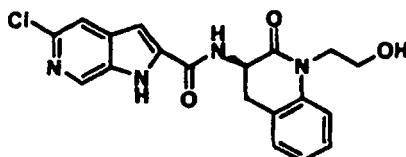
Ácido {3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido {3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 6) según el Ejemplo 7. δ_H (CD_3OD): 8,50 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,23-7,20 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,01 (1H, m), 6,91 (1H, d), 4,89-4,77 (2H, m), 4,50 (1H, d), 3,23-3,08 (2H, m); m/z (ES^+) = 399,00 [$M+H$] $^+$; RT = 3,18 min.

Ejemplo 9

[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido (R)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

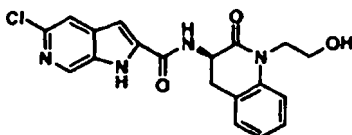


ES 2 324 173 T3

A una disolución de la {1-[2-(*tert*-butildimetil-sililo)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido (*R*)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 30, 120 mg, 0,24 mmoles) en THF (5 ml) se añadió una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 360 ml, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 h a rt antes de concentrar el disolvente *a vacio*. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 91:9 DCM/MeOH) dio el compuesto del título. δ_H (d₆ DMSO): 8,66 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,39-7,24 (4H, m), 7,09 (1H, m), 4,81-4,71 (1H, m), 4,11-3,89 (2H, br m), 3,70-3,57 (2H, m), 3,26-3,01 (2H, m); m/z (ES⁺) = 385,09 [M+H]⁺; RT = 3,04 min.

Ejemplo 10

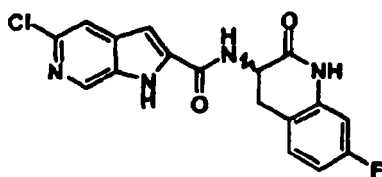
[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido (*S*)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de la {1-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido (*S*)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 31) según el Ejemplo 9. δ_H (d₆ DMSO): 8,66 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,39-7,24 (4H, m), 7,09 (1H, m), 4,81-4,71 (1H, m), 4,11-3,89 (2H, br m), 3,70-3,57 (2H, m), 3,26-3,01 (2H, m); m/z (ES⁺) = 385,06 [M+H]⁺; RT = 3,02 min.

Ejemplo 11

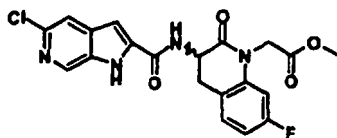
(7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico



A una suspensión de hidrocloruro de 3-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 35, 100 mg, 0,4 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se añadió DMTMM (349 mg, 1,19 mmoles) y 4-metilmorfolina (130 μ l, 1,19 mmoles), seguido de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 71 mg, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se concentró *a vacio*, y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (30 ml), con HCl 1 M (30 ml) y con salmuera (30 ml) antes de secarlos (MgSO₄) y eliminar el disolvente *a vacio*. La trituración en metanol dio el compuesto del título. δ_H (d₆ DMSO): 12,35 (1H, s), 10,50 (1H, s), 9,07 (1H, d), 8,59 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,33-7,20 (2H, m), 6,83-6,64 (2H, m), 4,83-4,71 (1H, m), 3,11 (2H, d); m/z (ES⁺) = 359,06 [M+H]⁺; RT = 3,44 min.

Ejemplo 12

Éster metílico del ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carbonil)amino]-7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético

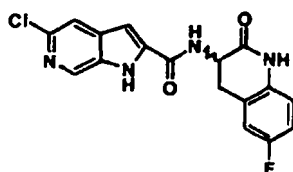


Se hizo reaccionar ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 3) con el éster metílico del ácido (3-amino-7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)acético (Preparación 36) según el Ejemplo 11. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH) dio el compuesto del título. δ_H (d₆ DMSO): 12,35 (1H, s), 9,19 (1H, d), 8,59 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,38-7,32 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,09-7,03 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 4,86-4,65 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,33-3,08 (2H, m); m/z (ES⁺) = 431,03 [M+H]⁺; RT = 3,38 min.

ES 2 324 173 T3

Ejemplo 13

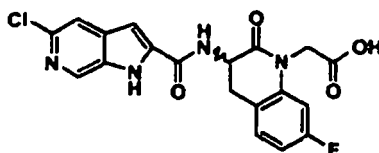
(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3) y la amina apropiada como se describe en el Ejemplo 12. m/z (ES^+) = 359,01 [$M+H$] $^+$; RT = 3,31 min.

Ejemplo 14

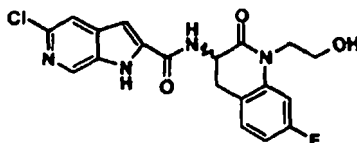
Ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



El éster metílico del ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 12) se hidrolizó según el método del Ejemplo 7 para dar el compuesto del título. δ_H (d_6 DMSO): 8,59 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,33-7,26 (1H, m), 7,18 (1H, s), 6,87-6,79 (2H, m), 4,98-4,76 (2H, m), 4,58 (1H, d), 3,24-3,18 (2H, m); m/z (ES^+) 417,02 [$M+H$] $^+$; RT = 3,14 min.

Ejemplo 15

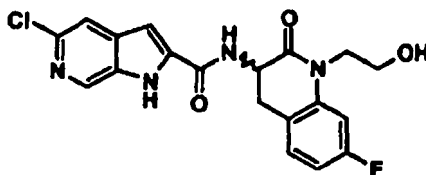
[7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



La {1-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 42) se desprotegió según el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título. δ_H (CD_3OD): 8,59 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,30-7,23 (1H, m), 7,21-7,13 (2H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 4,90-4,80 (1H, m), 4,19-4,00 (2H, m), 3,86-3,72 (2H, m), 3,22-3,11 (2H, m); m/z (ES^+) = 403,03 [$M+H$] $^+$; RT = 3,21 min.

Ejemplo 16

[1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



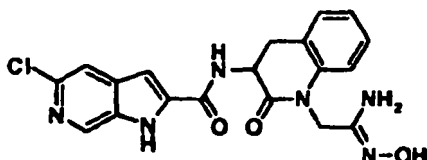
A una disolución agitada de la {1-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 43, 316 mg, 0,62 mmoles) en THF (10 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,92 ml, 0,92 mmoles). La reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se disolvió en metanol (20 ml). El precipitado que se formó se filtró, se lavó con metanol, y se secó a vacío, dando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. δ_H (d_6 DMSO): 1,63-1,80 (2H, m),

ES 2 324 173 T3

3,03-3,19 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,95-4,00 (2H, m), 4,56 (1H, t), 4,70-4,78 (1H, m), 7,05 (1H, t), 7,22-7,32 (4H, m), 7,78 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,10 (1H, d); m/z (ES⁺) 399 [M+H]⁺; RT = 3,11 min.

Ejemplo 17

[1-(N-hidroxycarbamimidometil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



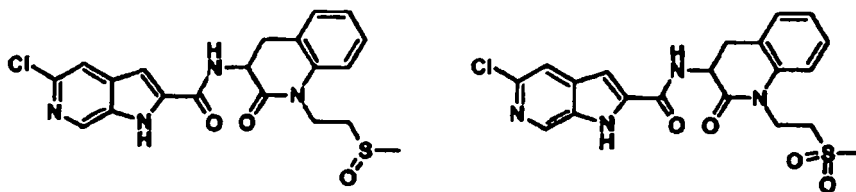
Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (188 mg, 2,71 mmol) a una disolución agitada de metóxido sódico (146 mg, 2,71 mmoles) en metanol (15 ml) en una atmósfera de argón. A esto se añadió la (1-cianometil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 54, 514 mg, 1,35 mmoles) y THF (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 72 h. A esto se añadió una disolución de metóxido sódico (73 mg, 1,35 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (94 mg, 1,35 mmoles) en metanol (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 24 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se trituró con metanol dando el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (d₆ DMSO): 3,07 (1H, dd), 3,21 (1H, t), 4,29 (1H, d), 4,76 (1H, d), 4,79-4,86 (1H, m), 5,41 (1H, br s), 7,05 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,25-7,30 (3H, m), 7,79 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,13 (1H, d), 9,18 (1H, s), 12,36 (1H, s); m/z (ES⁺) 413 [M+H]⁺; RT = 2,67 min.

Ejemplo 18

[1-(2-metanosulfiniletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico,

Ejemplo 19

[1-(2-metanosulfoniletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se añadió Oxona (370 mg, 0,60 mmoles) en H₂O (10 ml) a una suspensión de la [1-(2-metilsulfaniletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 58, 250 mg, 0,60 mmoles), en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo en DCM:metanol (9:1, 4 x 150 ml), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM:metanol (97:3 hasta 95:5) dando los productos deseados como sólidos blancos.

[1-(2-Metanosulfiniletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

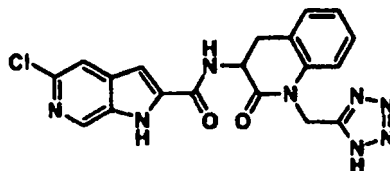
δ_H (d₆ DMSO): 2,60, 2,61 (3H, 2xs), 2,92-3,00 (1H, m), 3,04-3,22 (3H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,73-4,81 (1H, m), 7,08 (1H, t), 7,27-7,35 (4H, m), 7,79 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,11-9,15 (1H, m), 12,35 (1H, s); m/z (ES⁺) 431 [M+H]⁺; RT = 3,01 min.

[1-(2-Metanosulfoniletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

δ_H (d₆ DMSO): 3,06 (1H, dd), 3,08 (3H, s), 3,20 (1H, app. t), 3,41-3,49 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,74-4,81 (1H, m), 7,09 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,31-7,37 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,13 (1H, d), 12,35 (1H, s); m/z (ES⁺) 447 [M+H]⁺; RT = 3,14 min.

Ejemplo 20

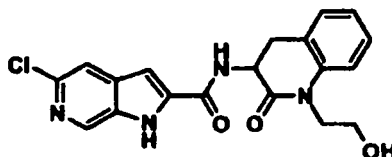
[2-oxo-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A una disolución de la (1-cianometil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 54, 200 mg, 0,53 mmoles) en NMP (7 ml) se añadió azida sódica (120 mg, 1,84 mmoles) e hidrocloreto de trietilamina (239 mg, 1,74 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 150°C durante 3 h, después se enfrió hasta rt y se repartió entre disolución de ácido cítrico (2 M, 40 ml) y EtOAc (3x40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El residuo se diluyó con metanol (20 ml) dando un precipitado marrón que se filtró, se lavó con metanol, y se secó a vacío dando el producto del título como un sólido marrón. δ_H (d₆ DMSO): 3,12 (1H, dd), 3,29 (1H, t), 4,91-4,99 (1H, m), 5,31 (1H, d), 5,59 (1H, d), 7,07-7,10 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,19 (1H, d), 12,35 (1H, s); m/z (ES⁺) 423 [M+H]⁺; RT = 3,11 min.

Ejemplo 21

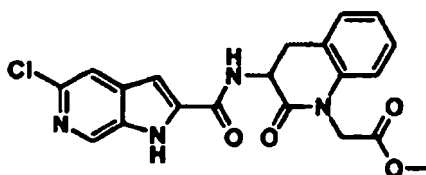
[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A una disolución agitada de la {1-[2-(terc-butil-dimetilsilanilo)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il} amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 44, 200 mg, 0,40 mmoles) en THF (5 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,60 ml, 0,60 mmoles). La reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (2x30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (3:47) dando el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (d₆ DMSO) 3,05 (1H, dd), 3,16 (1H, t), 3,55-3,64 (2H, m), 3,88-3,95 (1H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 4,73-4,81 (1H, m), 4,86 (1H, t), 7,03-7,08 (1H, m), 7,27-7,31 (4H, m), 7,79 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,11 (1H, d), 12,35 (1H, s); m/z (ES⁺) 385 [M+H]⁺; RT = 3,15 min.

Ejemplo 22

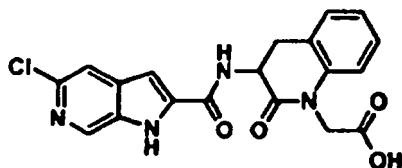
Éster metílico del ácido {3-[5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil]amino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



Se añadió DMTMM (465 mg, 1,68 mmoles) a una suspensión de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 300 mg, 1,53 mmoles) y éster metílico del ácido (3-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)acético (documento WO 03/074532, 393 mg, 1,68 mmoles) en etanol (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (4x50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron *a vacío*, y el residuo se trituró con éter dando el compuesto del título como un sólido beige m/z (ES⁺) 413 [M+H]⁺; RT = 3,32 min.

Ejemplo 23

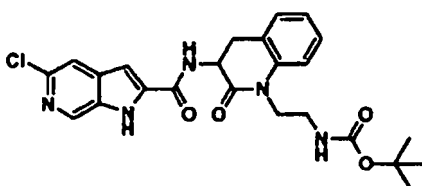
Ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



A una suspensión agitada de éster metílico del ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 22, 2 g, 4,84 mmoles) en THF (100 ml) se añadió disolución de LiOH (2 M, 4,8 ml, 9,69 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se acidificó con disolución de ácido clorhídrico (2M), dando un precipitado beige, que se filtró y se secó en aire dando el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (d_6 DMSO): 3,09 (1H, dd), 3,23 (1H, t), 4,54 (1H, d), 4,74 (1H, d), 4,77-4,84 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,07 (1H, t), 7,27 (1H, s), 7,29-7,32 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,19 (1H, d), 12,36 (1H, s); m/z (ES^+) 399 $[M+H]^+$; RT = 3,07 min.

Ejemplo 24

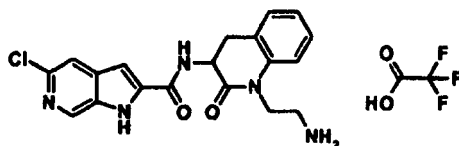
Éster terc-butílico del ácido (2-{3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etil)carbámico



Se añadió borohidruro de sodio (1 g, 26,3 mmoles) a una suspensión de (1-cianometil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-oxílico (Ejemplo 54, 1 g, 2,63 mmoles), cloruro de cobalto hexahidratado (1,25 g, 5,27 mmoles) y bicarbonato de terc-butilo (1,15 g, 5,27 mmoles) en THF (10 ml) y metanol (15 ml) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y se lavó con metanol:H₂O (9:1, 100 ml). El filtrado se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y EtOAc (3x50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (1:24), dando el compuesto del título como un sólido beige. δ_H (d_6 DMSO): 1,33 (9H, s), 3,05 (1H, dd), 3,15-3,20 (3H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,74-4,81 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,27-7,32 (4H, m), 7,78 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,08 (1H, d), 12,34 (1H, s); m/z (ES^+) 484 $[M+H]^+$; RT = 3,82 min.

Ejemplo 25

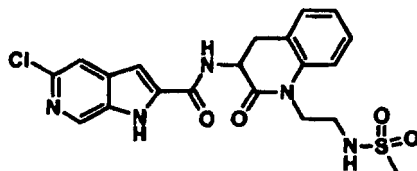
Trifluoroacetato de la [1-(2-aminoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



El éster terc-butílico del ácido (2-{3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etil)carbámico (Ejemplo 24, 620 mg, 1,28 mmoles) se disolvió en TFA:H₂O (9:1, 5 ml), y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Se añadió tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción, y el disolvente se concentró *a vacío* dando el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (d_6 DMSO): 3,05-3,10 (3H, m), 3,22 (1H, t), 3,97-4,04 (1H, m), 4,26-4,33 (1H, m), 4,83-4,90 (1H, m), 7,09 (1H, t), 7,23-7,27 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,94 (3H, br s), 8,601 H, s), 9,12 (1H, d), 12,36 (1H, s); m/z (ES^+) 384 $[M+H]^+$; RT = 2,65 min.

Ejemplo 26

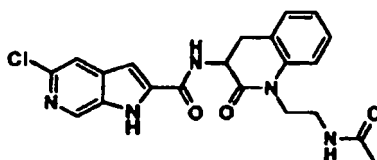
[1-(2-metanosulfonilaminoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 μ l, 0,44 mmoles) a una disolución del trifluoroacetato de la [1-(2-aminoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 25, 200 mg, 0,40 mmoles) en DCM (10 ml) y trietilamina (188 μ l, 0,84 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y después a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se trituró con metanol (20 ml) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. m/z (ES⁺) 462 [M+H]⁺; RT = 3,26 min.

Ejemplo 27

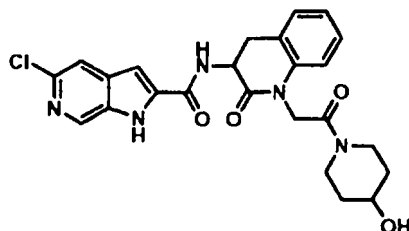
[1-(2-acetilaminoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se añadió trifluoroacetato de la [1-(2-aminoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 25, 200 mg, 0,40 mmoles) a una disolución de HOBt (54 mg, 0,40 mmoles) en DMF (5 ml), ácido acético (23 μ l, 0,40 mmoles) y DIPEA (0,22 ml, 1,25 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (100 mg, 0,52 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (3x30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron *a vacío* y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (1:19) dando el compuesto del título como un sólido blanco. δ_H (d₆ DMSO): 1,76 (3H, s), 3,05 (1H, dd), 3,14-3,17 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,74-4,81 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,30-7,35 (3H, m), 7,78 (1H, s), 8,07 (1H, t), 8,59 (1H, s), 9,09 (1H, d), 12,34 (1H, s); m/z (ES) 426 [M+H]⁺; RT = 3,15 min.

Ejemplo 28

[1-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

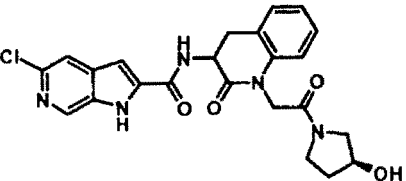
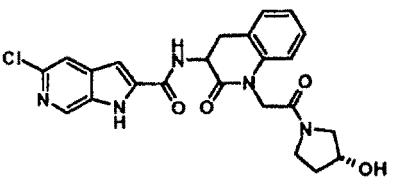
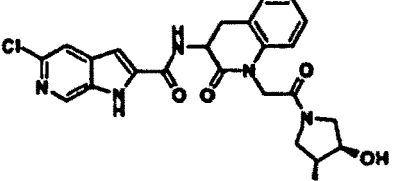
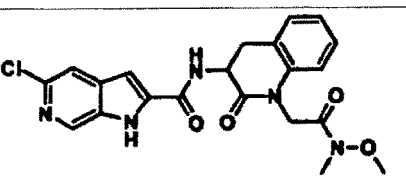
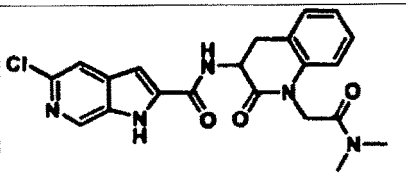
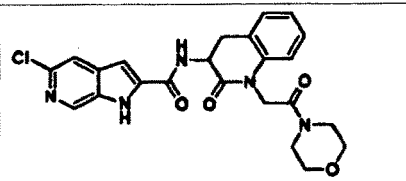


Se añadió DMTMM (83 mg, 0,30 mmoles) a una disolución agitada de ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 23, 100 mg, 0,25 mmoles) e hidrocloreto de 4-hidroxipiperidina (38 mg, 0,28 mmoles) en etanol (10 ml) y 4-metilmorfolina (30 μ l, 0,28 mmoles). La reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se trituró con H₂O dando el compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ES⁺) 482 [M+H]⁺; RT = 2,97 min.

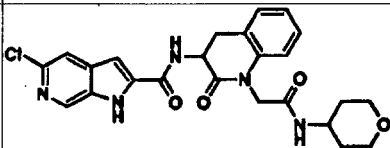
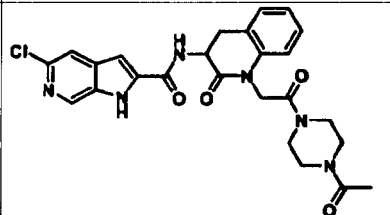
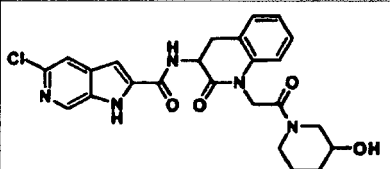
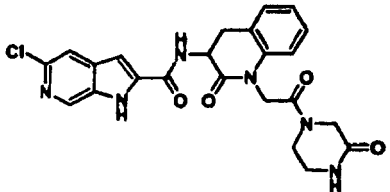
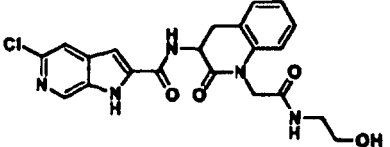
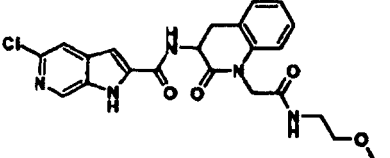
Ejemplos 29-47

El procedimiento descrito en el Ejemplo 28 se usó para preparar los compuestos de los Ejemplos 29-47 a partir de ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 23) y la amina apropiada.

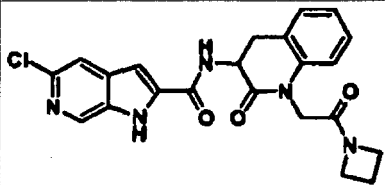
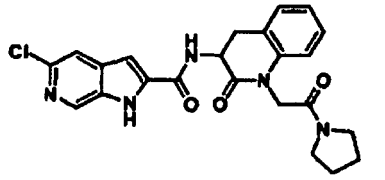
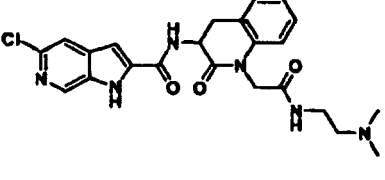
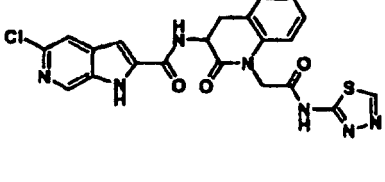
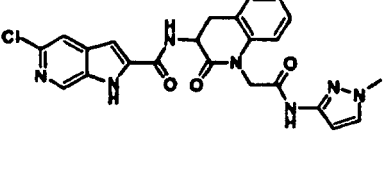
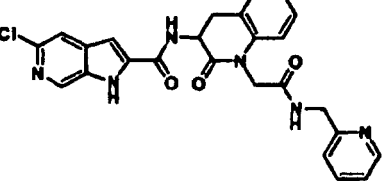
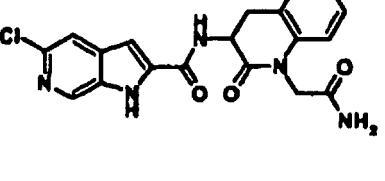
TABLA

Ej.	Estructura	Nombre	RT (min.)	m/z (ES ⁺)
29		{1-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,99	468 [M+H] ⁺
30		{1-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,01	468 [M+H] ⁺
31		{1-[2-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,89	484 [M+H] ⁺
32		{1-[(metoximetilcarbamoil)-metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,44	442 [M+H] ⁺
33		{1-dimetilcarbamoilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,90	426 [M+H] ⁺
34		{1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-	3,04	468 [M+H] ⁺

ES 2 324 173 T3

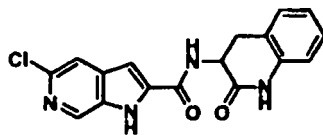
		pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico		
5	35		{2-oxo-1-[(tetrahydropiran-4-ylcarbamoyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,90 482 [M+H] ⁺
10				
15	36		{1-[2-(4-acetilpiperazin-1-yl)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,99 509 [M+H] ⁺
20				
25	37		{1-[2-(3-hidroxipiperidin-1-yl)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,07 482 [M+H] ⁺
30				
35	38		{2-oxo-1-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-yl)etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,06 481 [M+H] ⁺
40				
45	39		{1-[(2-hidroxietilcarbamoyl)methyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,90 442 [M+H] ⁺
50				
55	40		{1-[(2-metoxietilcarbamoyl)methyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,26 456 [M+H] ⁺

ES 2 324 173 T3

41		[1-(2-azetidin-1-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,09	438 [M+H] ⁺
42		[2-oxo-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,15	452 [M+H] ⁺
43		{1-[(2-dimetilaminoetil-carbamoil)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,77	469 [M+H] ⁺
44		[2-oxo-1-[(1,3,4)tiadiazol-2-ilcarbamoilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,12 [M+H] ⁺	482 [M+H] ⁺
45		{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	3,07	478 [M+H] ⁺
46		{2-oxo-1-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,90	489 [M+H] ⁺
47		{1-carbamoilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,92	398 [M+H] ⁺

Ejemplo 48

(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Se disolvieron ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 50 mg 0,25 mmoles), 3-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Preparación 15, 41 mg, 0,25 mmoles) y HOBt (34 mg, 0,25 mmoles) en DMF (5 ml) y DIPEA (89 μ l, 0,51 mmoles). Después de 5 min, se añadió EDCI (63 mg, 0,33 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (3x30 ml): Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol:DCM (1:24) dio el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_{H} (CD_3OD): 3,26 (2H, d), 4,93 (1H, t), 6,95 (1H, d), 7,06 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,65 (1H, s); m/z (ES^+) 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 3,04 min.

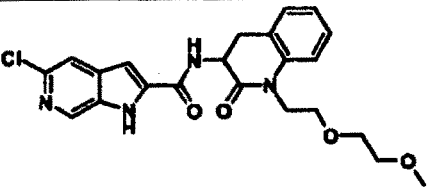
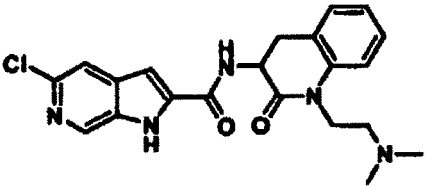
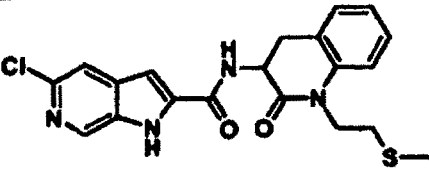
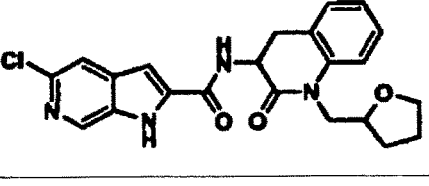
Ejemplos 49-59

El procedimiento descrito en el Ejemplo 48 se usó para preparar los compuestos de los Ejemplos 49-59 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3) y la amina apropiada.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA

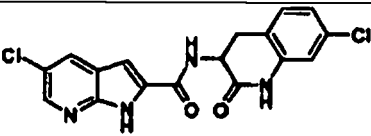
Ej.	Estructura	Amina	RT (min.)	m/z (ES ⁺)
49		Preparación 19	3,22	375 [M+H] ⁺
50		Preparación 20	3,45	409 [M+H] ⁺
51		Preparación 21	3,01	401 [M+H] ⁺
52		Preparación 22	3,14	359 [M+H] ⁺
53		Preparación 23	3,20	355 [M+H] ⁺
54		WO03/074532	3,42	380 [M+H] ⁺
55		WO03/074532 WO03/074S32	3,42	399 [M+H] ⁺

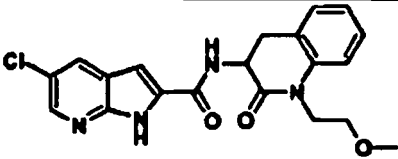
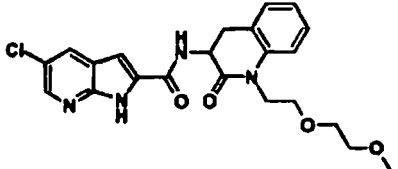
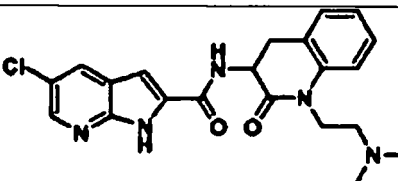
56		Preparación 18	3,42	443 [M+H] ⁺
57		WO03/074532	2,72	412 [M+H] ⁺
58		WO03/074532	3,52	415 [M+H] ⁺
59		Preparación 17	3,37	425 [M+H] ⁺

Ejemplos 60-63

El procedimiento descrito en el Ejemplo 48 se usó para preparar los compuestos de los Ejemplos 60-63 partir de ácido 5-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Preparación 5) y la amina apropiada.

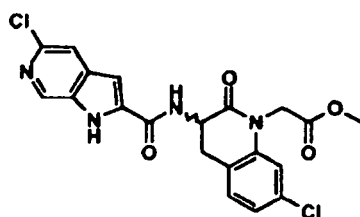
TABLA

Ej.	Estructura	Amina	RT (min)	m/z (ES)
60		Preparación 19	3,61	375 [M+H] ⁺

61		W003/074532	3, 54	399 [M+H] ⁺
62		Preparación 18	3, 51	443 [M+H] ⁺
63		W003/074532	2, 69	412 [M+H] ⁺

Ejemplo 64

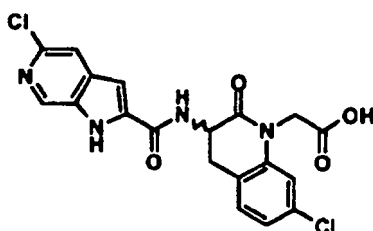
Éster metílico del ácido {7-cloro-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético



A una disolución de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 240 mg, 1,22 mmoles), EDCI (292 mg, 1,51 mmoles) y HOBt monohidratado (190 mg, 1,24 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió éster metílico del ácido 3-amino-7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Preparación 50, 330 mg, 1,23 mmoles) y DIPEA (0,47 ml, 2,70 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 12 h a rt antes de que la mezcla de reacción se repartiese entre EtOAc (50 ml) y agua/salmuera (100 ml, 1:1). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml), y después los orgánicos combinados se lavaron con disolución diluida de HCl (1 M, 50 ml), con disolución diluida de NaOH (1 M, 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío*. La adición de metanol (~2 ml) condujo a la precipitación del compuesto del título, que se obtuvo como un sólido blanquecino después de filtrar. δ_H (d₆ DMSO): 3,10-3,24 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,72 (1H, d), 4,78-4,86 (2H, m), 7,15 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,29 (1H, d), 12,36 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 446,99 [M+H]⁺; RT = 3,45 min.

Ejemplo 65

Ácido {7-cloro-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético

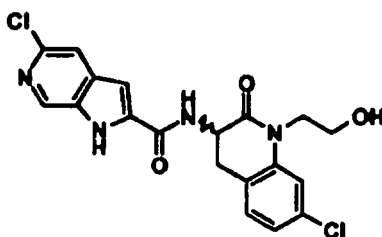


ES 2 324 173 T3

A una disolución del éster metílico del ácido {7-cloro-3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)-amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}acético (Ejemplo 64, 100 mg, 0,22 mmoles) en una mezcla de metanol y DMSO (1/1, 10 ml) se añadió Disolución de NaOH (1N, 0,5 ml). Después de agitar durante 2 h a 80°C, los disolventes se eliminaron *a vacío*, y el aceite resultante se recogió en agua (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (30 ml) y después se puso ácida con ácido clorhídrico diluido (1N). La extracción con EtOAc (4x50 ml), el lavado de los extractos combinados con salmuera (50 ml) y la concentración tras secar (MgSO₄) dieron un producto bruto. La purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol/ácido acético/agua: 160/30/5/3) dio el compuesto del título como un cera incolora. δ_H (d₄ MeOH): 3,21-3,24 (2H, m), 4,61, 485 (2H, 2xd), 4,94 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 7,10 (1 H; dd), 7,19 (1H, s), 7,28 (1H, d), 7,69 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES⁻) = 431,03 [M-H]⁻; RT = 3,26 min.

Ejemplo 66

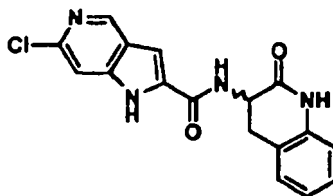
[7-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un producto secundario en la preparación de la Preparación 64. TLC (hexano/acetato de etilo: 1/3): R_f 0,15; δ_H (d₆ DMSO): 3,07-3,18 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,81 (1H, m), 4,92 (1H, aparente), 7,12 (1H, dd), 7,27 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,13 (1H, d), 12,36 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 419,11 [M+H]⁺; RT = 3,42 min.

Ejemplo 67

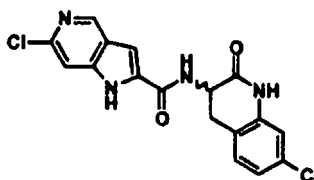
(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)amida del ácido 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



A una disolución de ácido 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 14, 40 mg, 0,20 mmoles), EDCI (39,5 mg, 0,21 mmoles) y HOBt monohidratado (31 mg, 0,20 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió hidrócloruro de 3-amino-3,4-dihidro-1 Hquinolin-2-ona (A. L. Davies *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 102, 1963, 48-51, 43,8 mg, 0,20 mmoles) y DIPEA (114 μ l, 0,65 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 12 h a rt antes de que la mezcla de reacción se repartiese entre EtOAc (50 ml) y agua/salmuera (100 ml, 1:1). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml), y entonces los orgánicos combinados se lavaron con disolución diluida de HCl (1 M, 50 ml), con disolución diluida de NaOH (1 M, 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío*. La adición de metanol (~2 ml) condujo a la precipitación del compuesto del título, que se obtuvo como un sólido blanquecino después de filtrar. δ_H (d₆ DMSO): 3,08-3,21 (2H, m), 4,77 (1H, m), 6,91 (1H, d), 6,97 (1H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,40 (2H, aparentes), 8,81 (1H, s), 9,90 (1H, d), 10,41 (1H, s), 12,22 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 340,92 [M+H]⁺; RT= 3,42 min.

Ejemplo 68

(7-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)amida del ácido 6-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

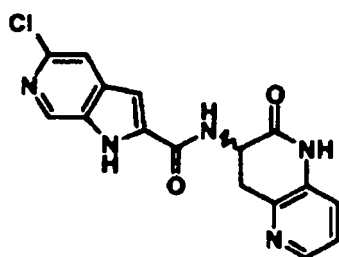


ES 2 324 173 T3

A una disolución de ácido 6-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 14, 40 mg, 0,20 mmoles), EDCI (39,5 mg, 0,21 mmoles) y HOBt monohidratado (31 mg, 0,20 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió 3-amino-7-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (Preparación 19, 43,8 mg, 0,20 mmoles) y DIPEA (78 μ l, 0,45 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 12 h a rt antes de que la mezcla de reacción se repartiese entre EtOAc (50 ml) y agua/salmuera (100 ml, 1:1). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml), y entonces los orgánicos combinados se lavaron con disolución diluida de HCl (1 M, 50 ml), con disolución diluida de NaOH (1 M, 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío*. La adición de metanol (~2 ml) condujo a la precipitación del compuesto del título, que se obtuvo como un sólido blanquecino después de filtrar. δ_H (d₆ DMSO): 3,12-3,18 (2H, m), 4,77 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,40 (2H, m), 8,81 (1H, s), 9,01 (1H, d), 10,52 (1H, s), 12,21 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 374,85 [M+H]⁺; RT = 3,40 min.

Ejemplo 69

(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico



A una disolución de ácido 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-carboxílico (Preparación 3, 50 mg, 0,25 mmoles), EDCI (60 mg, 0,31 mmoles) y HOBt monohidratado (40 mg, 0,26 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió hidrocloreto de 3-amino-3,4-dihidro-1*H*-[1,5] naftiridin-2-ona (documento WO 03/074532, 60 mg, 0,25 mmoles) y DIPEA (186 μ l, 1,07 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 12 h a rt. Después de concentrar *a vacío*, el residuo se repartió entre THF (50 ml) y tampón de carbonato (100 ml, pH 10,5). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con THF (3x50 ml). Las fracciones combinadas del THF se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La adición de metanol (~2 ml) condujo a la precipitación del compuesto del título, que se obtuvo como un sólido blanquecino después de filtrar. δ_H (d₆ DMSO): 3,23 (1H, dd), 3,38 (1H, dd), 4,95 (1H, m), 7,25 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,14 (1H, m), 8,61 (1H, s), 9,11 (1H, d), 10,50 (1H, s), 12,37 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 342,03 [M-2HCl+H]⁺; RT = 2,40 min.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 324 173 T3

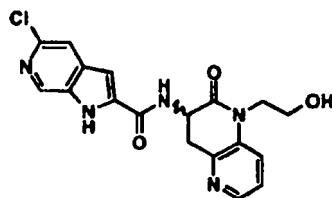
Ejemplos 70-73

Los siguientes compuestos se prepararon según el método del Ejemplo 69 a partir de ácido cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 3) y la amina apropiada:

Ej.	Estructura	Nombre	RT (min.)	M/z (ES ⁺)
70		(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naftiridin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,87	342,06 [M+H] ⁺
71		(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naftiridin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,40	341,99 [M+H] ⁺
72		(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftiridin-3-il)amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico	2,32	342,00 [M+H] ⁺
73		Éster metílico del ácido 3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,6]naftiridin-1-il)-acético	2,59	414,03 [M+H] ⁺

Ejemplo 74

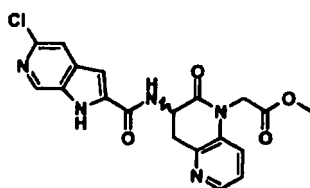
[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A una disolución de {1-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-3-il}amida del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Preparación 63, 176 mg, 0,35 mmoles) en THF 10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,6 ml, disolución 1 N en THF). Después de 2 h, el disolvente se eliminó *a vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol: 9/1) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. δ_H (d_6 DMSO): 3,18 (1H, dd), 3,40 (1H, dd), 3,61 (2H, m), 3,93, 4,03 (2H, 2xm), 4,89 (1H, aparente), 4,96 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,34 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,60 (1H, s), 9,16 (1H, d), 12,38 (1H, br s); m/z (ES^+) = 386,04 $[M+H]^+$; RT = 2,67 min.

Ejemplo 75

Éster metílico del ácido {3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carbonil)amino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-il}acético



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 69 a partir de ácido cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-2-carboxílico (Preparación 3) y éster metílico del ácido 3-amino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-il) acético (Preparación 60). δ_H (d_6 DMSO): 3,22 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,69 (3H, s), 4,70, 4,84 (2H, 2d), 5,00 (1H, ddd), 7,27 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,60 (1H, s), 9,23 (1H, d), 12,37 (1H, br s); m/z (ES^+) = 414,05 $[M+H]^+$; RT = 2,90 min.

*Actividad de GP in vitro**Materiales*

El α -D-glucosa-1-fosfato (sal disódica), el glucógeno, la D-glucosa, el hidrocloreto de verde de malaquita, el molibdato de amonio tetrahidratado, la BSA, el HEPES y la fosforilasa a de músculo de conejo (P1261) se adquirieron de Sigma. Todos los otros reactivos tuvieron grado analítico.

*Método**Ensayo de glucógeno fosforilasa in vitro*

Se desarrolló un ensayo para determinar la actividad de glucógeno fosforilasa en la dirección opuesta basado en el método descrito por Engers *et al.*, Can. J Biochem., 1970, 48, 746-754]. Se reconstituyó una glucógeno fosforilasa a de músculo de conejo (Sigma) a una concentración madre de 100 μ g/ml en 25 mM de Tris/HCl. El pH se midió en una placa de 96 pocillos en un volumen final de 100 μ l que contiene 50 mM de Hepes pH 7,2, 7,5 mM de glucosa, 0,5 mM de glucosa-1-fosfato y 1 mg/ml de glucógeno. Tras incubar a 30°C durante 30 min, el fosfato inorgánico liberado del glucosa-1-fosfato se midió añadiendo 150 μ l de disolución de verde de malaquita/molibdato, preparada según lo siguiente: 5 ml de molibdato de amonio al 4,2% en HCl 4 N, 15 ml de verde de malaquita al 0,045%, 50 μ l de Tween 20. Después de 30 min de incubación a rt, la absorbancia se midió a 620 nm. Para la determinación de IC_{50} , se añadieron a cada reacción, por duplicado, 10 μ l de una dilución en serie del compuesto (100 μ M hasta

ES 2 324 173 T3

0,004 μM) en DMSO, con la concentración equivalente de DMSO añadida a la reacción no inhibida del control. Entonces se obtuvieron curvas de dosis frente a respuesta representando gráficamente el % de inhibición frente al $\log_{10}$ de la concentración del compuesto. La IC_{50} se define como la concentración del compuesto que logra una inhibición del 50% bajo las condiciones descritas del ensayo.

5

Los Ejemplos tienen una $\text{IC}_{50} < 1 \text{ mM}$. Es ventajoso que la IC_{50} medida sea menor que 100 μM . Es aún más ventajoso que la IC_{50} medida sea menor que 50 μM . Es incluso más ventajoso que la IC_{50} medida sea menor que 5 μM . Es incluso más ventajoso que la IC_{50} medida sea menor que 0,5 μM .

10

15

20

25

30

35

40

45

50

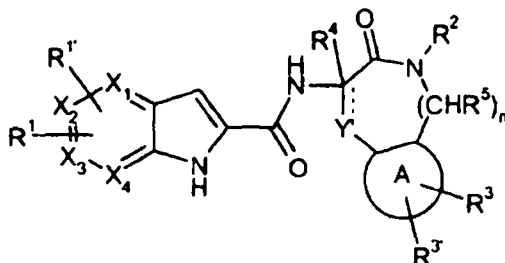
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

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

uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y los otros son C;

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

cuando ---- es un enlace sencillo, Y es CHR^6 , NH, O, S, SO_2 , CHR^6O , CHR^6S , CHR^6SO_2 , CHR^6CO o CH_2CHR^6 ; y cuando

---- es un doble enlace, Y es GR^6 o N;

A es arilo o heteroarilo;

R^1 y $\text{R}^{1'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo, -alquil C_{1-6} -arilo, -alquil C_{1-6} -heteroarilo y ariloxi;

R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, O-alquil C_{1-4} - OR^7 , OR^7 , COOR^7 , CONR^8R^9 , CONR^8OR^9 , $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$, SR^{16} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$; o R^2 es alquilo C_{1-4} - $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, alqueno de C_{2-6} , arilo, -alquil C_{1-6} -arilo, -alquil C_{1-6} -heterociclilo o -alquil C_{1-6} -heteroarilo;

R^3 y $\text{R}^{3'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo y etinilo;

cuando ---- es un enlace sencillo, R^4 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo, o alqueno de C_{2-6} ; o cuando ---- es un doble enlace, R^4 está ausente;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo, alqueno de C_{2-6} , ciano, tetrazol, COOR^{12} , $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ y $\text{CONR}^{12}\text{OR}^{13}$;

R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con OR^7 , COOR^7 o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, -alquil C_{1-4} -arilo, -alquil C_{1-4} -heteroarilo, -alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} o -alquil C_{1-4} -heterociclilo, en los que cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

o R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR^7 o COR^7 , o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo ($=\text{O}$);

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , arilo, -alquil C_{1-4} -arilo y -alquil C_{1-4} -heteroarilo;

o R^{12} y R^{13} se pueden ciclar para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

ES 2 324 173 T3

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

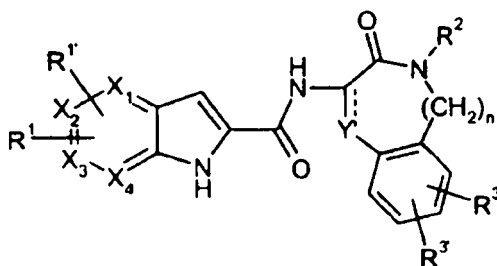
o R^{14} y R^{15} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR^7 o COR^7 , o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo ($=O$);

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^{18} es alquilo de C_{1-4} ; y

n es 0 ó 1.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (1a):



(1a)

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

uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es N y los otros son C;

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

cuando ---- es un enlace sencillo, Y es CH_2 , NH o O; y cuando ---- es un doble enlace, Y es CH o N;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo y etinilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, O-alquil $C_{1-4}-OR^4$, OR^4 , $COOR^4$, $CONR^5R^6$, $CONR^5OR^6$, $C(NH_2)=N(OH)$, $NR^{16}R^{17}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NHS(O)_2R^{18}$, $NHC(O)R^{18}$, SR^{16} , $S(O)R^{18}$ o $S(O)_2R^{18}$; o R^2 es alquil $C_{1-4}-CONR^7R^8$ o -alquil C_{1-4} -heterociclilo;

R^3 y $R^{3'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo y etinilo;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con OR^4 , $COOR^4$ o NR^9R^{10} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C_{3-7} , heterociclilo, -alquil C_{1-4} -arilo, -alquil C_{1-4} -heteroarilo, -alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} o -alquil C_{1-4} -heterociclilo, en los que cualquiera de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR^4 o COR^4 , o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo ($=O$);

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

o R^9 y R^{10} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, heterociclo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} , halo, OR^4 o COR^4 , o dos enlaces en un carbono anular del heterociclo pueden formar opcionalmente un sustituyente oxo ($=O$);

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

R^{18} es alquilo de C_{1-4} ; y

n es 0 ó 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_3 es N.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente halógeno, ciano o hidrógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R^1 y $R^{1'}$ es hidrógeno y el otro es un grupo 5-halo o 5-ciano.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que, cuando R^2 es alquilo C_{1-4} -CO-NR⁵R⁶ o R^2 es alquilo C_{1-6} -CO-NR⁸R⁹, según sea el caso, es CH₂-CONR⁵R⁶ o CH₂-CO-NR⁸R⁹ según sea el caso.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y $R^{3'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , y trifluorometilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de R^3 y $R^{3'}$ es hidrógeno.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

10. Un compuesto seleccionado de una cualquiera de los ejemplos 1 a 75, como la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hiperglucemia o diabetes.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de diabetes en un ser humano que demuestra hiperglucemia pre-diabética o tolerancia alterada a la glucosa.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 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 del miocardio, o como un cardioprotector.

15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad o trastorno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.

16. Un procedimiento para la producción de un compuesto de Fórmula (1) según la reivindicación 1, que comprende acoplar un ácido carboxílico de Fórmula (II), o un derivado protegido o activado del mismo, con una amina de Fórmula (III):

