(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: **HR P20090380 T1**

HR P20090380 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta: 31.08.2009.

(21) Broj predmeta: P20090380T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.07.2009.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2004040080
Datum podnošenja međunarodne prijave: 01.12.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04812567.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 01.12.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2005061498
Datum međunarodne objave: 07.07.2005.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 1747220
Datum objave europske prijave patenata: 31.01.2007.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 1747220
Datum objave europskog patenata: 15.04.2009.

(31) Broj prve prijave: 528764 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.12.2003. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **Aventis Pharmaceuticals Inc., 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ, US**

(72) Izumitelji:
William A. Metz, 45 Shannon Road, 08807 Bridgewater, NJ, US
Franck Halley, 3 rue de la Mare Adam, 92310 Chaville, FR
Gilles Dutruc-Rosset, 21, Avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, FR
Yong Mi Choi-Sledeski, 24 Fisher Farm Road, 08502 Belle Mead, NJ, US
Gregory B. Poli, 2054 Pheasant Court, 18015 Bethlehem, PA, US
David M. Fink, One Kensington Court, Lebanon, 08833 NJ, US
Gilles Doerflinger, 2 avenue du Berry Residence les Millepertuis, Batiment B3, 91940 Les Ulis, FR
Bao-Guo Huang, 10 Shields Lane, Bridgewater, 08807 NJ, US
Ann Marie Gelormini, 303-4A Gemini Drive, 08844 Hillsborough, NJ, US
Juan A. Gamboa, 225 East 7th Street, 3C, 10009 New York, NY, US
Andrew Giovanni, 1 Cornfield Terrace, 08822 Flemington, NJ, US
Joachim E. Roehr, 16 Crestview Drive, 07924 Bernardsville, NJ, US
Joseph T. Tsay, 688 Donald Drive North, 08807 Bridgewater, NJ, US
Fernando Camacho, 308 Wayne Terrace, 07083 Union, NJ, US
William J. Hurst, 20 Mountain Ridge Drive, 07863 Oxford, NJ, US
Stephen W. Harnish, 74 Old Middletown Road, 07885 Wharton, NJ, US
Yulin Chiang, 24 Vom Eigen Dr., 07960 Convent Station, NJ, US

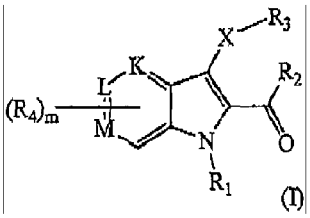
(74) Zastupnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SUPSTITUIRANI 1H-PIROLO[3,2-b, 3,2-c, i 2,3-c]PIRIDIN-2-KARBOKSAMIDI I SRODNI ANALOZI KAO INHIBITORI KAZEIN-KINAZE Iε**

HR P20090380 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I)



(I)

gdje:
R_1 je H ili C_{1-6}alkil;

R_3 je aril, koji je monociklički, biciklički ili triciklički ugljični prsten s do sedam članova u svakom prstenu, te gdje je najmanje jedan prsten aromatski, a navedeni aril je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine metilendioksi, hidroksi, C_{1-6}-alkoksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak; C_{5-7}monociklički heterocikl ili C_{8-11}biciklički heterocikl, gdje navedeni heterocikl ima jedan do tri heteroatoma, koje se bira iz skupine koju čine N, O i S, a navedeni heterocikl je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine C_{1-6}-alkoksi, hidroksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak;

R_4 je H, C_{1-6}alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, C_{1-6}alkoksi, CF_3, halogen, SH, S-C_{1-6}alkil, NO_2, NH_2 ili NR_5R_6;

R_5 je H ili C_{1-6}alkil;

R_6 je H ili C_{1-6}alkil;

X je S ili $S(O)_n$;

jedan od K, L ili M je N, a svaki od druga dva člana K, L ili M je C, gdje R_4 je vezan samo na K, L, M ili drugi atom prstena koji je C;

m je 1, 2 ili 3; i

n je 1 ili 2;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili stereoizomer.

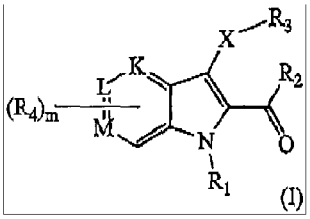
2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, gdje L je N, a svaki od K i M je C.
3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 2, gdje svaki od R_1, R_4, R_5 i R_6 je H, a R_3 je aril koji je monociklički, biciklički ili triciklički ugljični prsten s do sedam članova u svakom prstenu, te gdje je najmanje jedan prsten aromatski, a navedeni aril je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine metilendioksi, hidroksi, C_{1-6}-alkoksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, NH_2, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak.
4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 3, kojeg se bira iz skupine koju čine: amid 3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(3-fluorfenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline i amid 3-(4-klorfenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline.
5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, gdje M je N, a svaki od K i L je C.
6. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 5, gdje svaki od R_1, R_4, R_5 i R_6 je H, a R_3 je aril koji je monociklički, biciklički ili triciklički ugljični prsten s do sedam članova u svakom prstenu, te gdje je najmanje jedan prsten aromatski, a navedeni aril je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine metilendioksi, hidroksi, C_{1-6}-alkoksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak; C_{5-7}monociklički heterocikl ili C_{8-11}biciklički heterocikl, gdje navedeni heterocikl je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine C_{1-6}-alkoksi, hidroksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil,

trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak.

7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 6, kojeg se bira iz skupine koju čine: amid 3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(3-fluorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(3-metoksifenilsulfanil)-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(3-klorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(2-trifluormetilfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(2-trifluormetoksifenilsulfanil)-1*H*-pirolo[2, 3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 3-(2-metoksifenilsulfanil)-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, te amid 3-(piridin-2-sulfanil)-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline.
8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, gdje K je N, a svaki od L i M je C.
9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, gdje R_1 je C_{1-6}-alkil, R_4, R_5 je H, R_6 je H ili C_{1-6}-alkil, a R_3 je aril koji je monociklički, biciklički ili triciklički ugljični prsten s do sedam članova u svakom prstenu, te gdje je najmanje jedan prsten aromatski, a navedeni aril je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine metilendioksi, hidroksi, C_{1-6}-alkoksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak.
10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 9, kojeg se bira iz skupine koju čine: metilamid 1-metil-3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 1-metil-3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, te amid 3-fenilsulfanil-1-propil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.
11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, gdje svaki od R_1, R_4, i R_5 je H, a R_3 je aril koji je monociklički, biciklički ili triciklički ugljični prsten s do sedam članova u svakom prstenu, te gdje je najmanje jedan prsten aromatski, a navedeni aril je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine metilendioksi, hidroksi, C_{1-6}-alkoksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak, a R_6 je C_{1-6}-alkil.
12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 11, kojeg se bira iz skupine koju čine:
metilamid 3-(3-trifluormetoksifenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
metilamid 3-(3-klorfenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
metilamid 3-(3-fluorfenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, te
metilamid 3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.
13. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, gdje svaki od R_1, R_4, R_5 i R_6 je H, a R_3 je C_{5-7}monociklički heterocikl ili C_{8-11}biciklički heterocikl, gdje navedeni heterocikl je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine C_{1-6}-alkoksi, hidroksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil) acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak.
14. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 13, kojeg se bira iz skupine koju čine:
amid 3-(kinolin-8-ilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(piridin-2-sulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(piridin-4-sulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, te
amid 3-(tiofen-2-ilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.
15. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, gdje svaki od R_1, R_5 i R_6 je H, a R_3 je aril koji je monociklički, biciklički ili triciklički ugljični prsten s do sedam članova u svakom prstenu, te gdje je najmanje jedan prsten aromatski, a navedeni aril je izborno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine metilendioksi, hidroksi, C_{1-6}-alkoksi, halogen, C_{1-6}-alkil, C_{2-6}-alkenil, C_{2-6}-alkinil, trifluormetil, trifluormetoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$-alkil), $-N(C_{1-6}$-alkil)$_2$, -NH-acil, te $-N(C_{1-6}$-alkil)acil, gdje je navedena acilna skupina zasićena alifatska ugljikovodična skupina s jednim do šest atoma ugljika, vezana na karbonilni ostatak, a R_6 je C_{1-6}-alkil.
16. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, kojeg se bira iz skupine koju čine:
amid 3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-fluorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-klorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-bromfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2-klorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(4-klorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2,4-diklorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2-fluorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2,3-diklorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2-trifluormetilfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-trifluormetilfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2-aminofenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2,5-diklorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2-metoksifenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-metoksifenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]iridin-2-karboksilne kiseline,

amid 3-(3-aminofenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(4-nitrofenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-nitrofenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-o-tolilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-p-tolilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3,5-dimetilfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-m-tolilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridino-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(2-etilfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridul-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-trifluormetoksifenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline,
amid 3-(3-fluorfenilsulfanil)-5-metoksi-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, te
amid 3-(3-metoksifenilsulfanil)-5-metoksi-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.

17. Farmaceutski pripravak, koji sadrži farmaceutsku podlogu i terapijski djelotvornu količinu spoja u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili stereoizomera.
18. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 1, namijenjena pripravi medikamenta korisnog u liječenju poremećaja inhibiranjem aktivnosti kazein-kinaze Iε.
19. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 1, namijenjena pripravi medikamenta korisnog u liječenju bolesti ili poremećaja kojeg ublažava inhibiranje aktivnosti kazein-kinaze Iε.
20. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 19, gdje bolest ili poremećaj je poremećaj raspoloženja ili poremećaj spavanja.
21. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 20, gdje bolest ili poremećaj je poremećaj raspoloženja.
22. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 21, gdje poremećaj raspoloženja se bira između depresivnog poremećaja ili bipolarnog poremećaja.
23. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 22, gdje depresivni poremećaj je veliki depresivni poremećaj.
24. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 22, gdje bipolarni poremećaj se bira iz skupine koju čine bipolarni I poremećaj i bipolarni II poremećaj.
25. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 21, gdje poremećaj je poremećaj spavanja.
26. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 25, gdje poremećaj spavanja je poremećaj cirkadijanog ritma spavanja.
27. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 26, gdje poremećaj cirkadijanog ritma spavanja se bira iz skupine koju čine poremećaj spavanja zbog smjenskog rada, poremećaj spavanja zbog promjene vremenske zone, poremećaj spavanja zbog pomaknute faze spavanja, poremećaj spavanja zbog odgođene faze spavanja.
28. Postupak dobivanja spoja formule (I)



gdje:
R_1 je H;

R_2 je NH_2;

X je S;

R_3, R_4, R_5, R_6 K, L M, N i m su definirani kao u patentnom zahtjevu 1;

koji se sastoji u koraku obrade diestera malonske kiseline pogodnom bazom u pogodnom otapalu, dodavanja nesupstituiranog ili supstituiranog 2-klor-3-nitropiridin, 3-klor-4-nitropiridina ili 4-klor-3-nitropiridina, grijanja reakcijske smjese dok reakcija ne bude gotova, obrade reakcijske smjese mineralnom kiselinom, te grijanja reakcijske smjese dok dekaboksilacija ne bude gotova, kako bi se dobilo nesupstituirani ili supstituirani 2-metil-3-nitropiridin, 3-metil-4-nitropiridin ili 4-metil-3-nitropiridin.

29. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 28, gdje diester malonske kiseline je dietil-malonat, baza je natrijev *t*-butoksid, otapalo je *N*-metil-2-pirolidinon, a mineralna kiselina je sumporna kiselina.
30. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 29, gdje se dobiva 2-metil-3-nitropiridin.
31. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 28, koji se dalje sastoji u koraku dodavanja nesupstituiranog ili supstituiranog 2-metil-3-nitropiridina, 3-metil-4-nitropiridina ili 4-metil-3-nitropiridina u smjesu pogodnog otapala, pogodne baze i diestera oksalne kiseline kako bi se dobilo nesupstituirani ili supstituirani ester 2-hidroksi-3-(3-nitropiridin-2-il)akrilne kiseline, ester 2-hidroksi-3-(4-nitropiridin-3-il)akrilne kiseline ili ester 2-hidroksi-3-(3-nitropiridin-4-il)akrilne kiseline, ili njegov odgovarajući tautomerni keton.

32. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 31, gdje diester oksalne kiseline je dietil-oksalat, otapalo je tetrahidrofuran, a baza je natrijev etoksid.
33. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 32, gdje se dobiva etilni ester 2-hidroksi-3-(3-nitropiridin-2-il) akrilne kiseline.
34. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 28, koji se dalje sastoji u koraku redukcije nesupstituiranog ili supstituiranog estera 2-hidroksi-3-(3-nitropiridin-2-il)akrilne kisline, estera 2-hidroksi-3-(4-nitropiridin-3-il) akrilne kisline ili estera 2-hidroksi-3-(3-nitropiridin-4-il)akrilne kisline u pogodnom otapalu, uz pogodni katalizator, kako bi se dobilo nesupstituirani ili supstituirani ester 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, ester 1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline ili ester 1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline.
35. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 34, gdje otapalo je apsolutni etanol, a katalizator je paladij na ugljiku.
36. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 35, gdje se dobiva etilni ester 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.
37. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 28, koji se dalje sastoji u koraku dodavanja nesupstituiranog ili supstituiranog estera 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, estera 1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline ili estera 1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline amonijaku u pogodnom otapalu kako bi se dobilo nesupstituirani ili supstituirani amid 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, amid 1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline ili amid 1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline.
38. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 37, gdje otapalo je metanol.
39. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 38, gdje se dobiva amid 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.
40. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 28, koji se dalje sastoji u koraku dodavanja nesupstituiranog ili supstituiranog amida 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline, amida 1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline ili amida 1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-2-karboksilne kiseline, suvišne količine pogodne baze, te diaril-disulfida ili diheterocikl-disulfida u pogodno otapalo, te grijanju kako bi se dobilo spoj formule (I), gdje R_1 je vodik.
41. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 40, gdje suvišna količina pogodne baze je otprilike 2,0 do otprilike 2,5 ekvivalenata, baza je cezijev karbonat, a diaril-disulfid je difenil-disulfid ili bis(3-fluorfenil)-disulfid.
42. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 41, gdje se dobiva amid 3-fenilsulfanil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-karboksilne kiseline.
43. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 41, gdje se dobiva amid 3-(3-fluorfenilsulfanil)-1*H*-pirolo[3,2-*b*] piridin-2-karboksilne kiseline.