

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 581**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07787088 .9**
96 Fecha de presentación: **05.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2041131**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE AZAINDOL CON UNA COMBINACIÓN DE AGONISMO PARCIAL DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE LA ACETILCOLINA E INHIBICIÓN DE LA REABSORCIÓN DE DOPAMINA.**

30 Prioridad:
06.07.2006 US 818507 P
06.07.2006 EP 06116690

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
C.J. VAN HOUTENLAAN 36
1381 CP WEESP, NL

72 Inventor/es:
STOIT, Axel;
COOLEN, Hein K.A.C.;
VAN DER NEUT, Martina A.W. y
KRUSE, Cornelis G.

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 581 T3

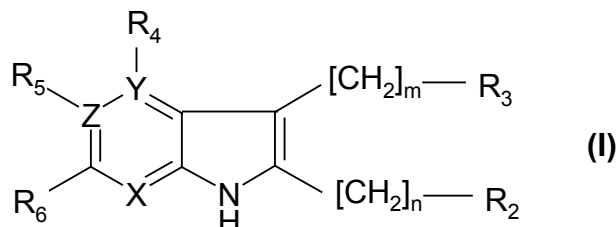
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azaindol con una combinación de agonismo parcial del receptor nicotínico de la acetilcolina e inhibición de la reabsorción de dopamina

SUMARIO: CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a derivados de azaindol que tienen la fórmula general (I):



donde los símbolos tienen los significados dados en la memoria descriptiva. Estos compuestos tienen una combinación de agonismo parcial del receptor nicotínico de la acetilcolina e inhibición de la reabsorción de dopamina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a métodos para prepararlos, métodos para preparar nuevos compuestos intermedios útiles para su síntesis, métodos para preparar composiciones y usos de tales compuestos y composiciones, particularmente su uso en la administración a pacientes para lograr un efecto terapéutico en trastornos en los que están implicados receptores nicotínicos y/o transportadores de dopamina o que pueden ser tratados mediante la manipulación de tales receptores.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha propuesto que la nicotina tiene varios efectos farmacológicos (*Pullan, 1994*). Algunos de estos efectos pueden relacionarse con efectos sobre la liberación de neurotransmisores. Se ha informado sobre la liberación de acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato tras la administración de nicotina (*Toth, 1992*). Informes confirmatorios y estudios adicionales recientes incluyeron la modulación de glutamato, óxido nítrico, GABA, taquiquininas, citoquinas y péptidos en el SNC (*Brioni, 1997*). Además, se propusieron varios otros efectos farmacológicos beneficiosos de la nicotina (*Sjak-shie, 1993; Onaivi, 1994*).

Se informó que varios compuestos que toman como diana los nAChRs son útiles para tratar una amplia variedad de afecciones y trastornos (*Damaj, 1999; Bannon, 1998; Bencherif, 2002; Levin, 2002; O'Neill, 2002; Breining, 2005*). Las indicaciones terapéuticas discutidas en la bibliografía citada anteriormente incluyen: trastornos del SNC tales como trastornos neuroendocrinos, neurológicos y neuropsiquiátricos, esquizofrenia, problemas de memoria y aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de adicción, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a las anfetaminas, dolor por trastornos alimenticios, procesos inflamatorios, trastornos convulsivos, trastornos oculares, glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, trastornos cardiovasculares y gastrointestinales y cáncer.

Los antagonistas del receptor nicotínico tienen un buen potencial como agentes terapéuticos, ya que ofrecen otro medio para modular la función del receptor nicotínico. Los agonistas nicotínicos insensibilizan rápidamente estos receptores, inhibiendo esencialmente su función. Por lo tanto, la inhibición de la función del receptor nicotínico puede ser la acción que confiere utilidad clínica, lo que indica que los antagonistas del receptor nicotínico también podrían ser beneficiosos en el tratamiento de enfermedades para las cuales se desarrollan actualmente agonistas nicotínicos. Por ejemplo, la esquizofrenia y el abuso de fármacos se han asociado ambos con la hiperactividad de los sistemas dopaminérgicos del SNC, y la inhibición de los receptores nicotínicos puede ser ventajosa para reducir tal hiperactividad.

Los trastornos del SNC, un tipo de trastornos neurológicos, pueden inducirse mediante fármacos; pueden atribuirse a predisposición genética, infección o trauma o pueden tener una etiología desconocida. Comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos de comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos afectivos cognitivos. Existen varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas se han atribuido a la disfunción del SNC (es decir, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores neurotransmisores y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores). Varios trastornos del SNC pueden atribuirse a una deficiencia de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

Los trastornos del SNC relativamente comunes incluyen demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia por microinfarto, demencia relacionada con el

SIDA, demencia vascular, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, demencia de los cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Hungtinton, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos y síndrome de Tourette.

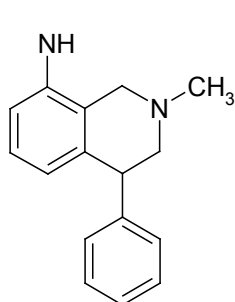
5 La acción de muchos agentes terapéuticos neurofarmacológicos implica la modulación de la liberación, absorción y almacenamiento de la dopamina, norepinefrina y serotonina en sus respectivos terminales en el SNC. La mayoría de los neurotransmisores se almacenan en vesículas sinápticas, que son características prominentes de los terminales nerviosos. La concentración en las vesículas parece ser responsable del mantenimiento de una provisión inmediata de un neurotransmisor disponible para la liberación neuronal exocitótica en la hendidura sináptica. Las vesículas también tienen la función de proteger al neurotransmisor de agotamiento metabólico. Un sitio de transporte sobre la membrana vesicular es el transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2) que tiene el rol de transportar el neurotransmisor desde el citosol hacia la vesícula sináptica. Se utilizó la dihidrotetrabenazina, estructuralmente relacionada con la metoxitetrabenazina, como radiomarcador para sondear la interacción de los fármacos con VMAT2. Ambos compuestos actúan en el mismo sitio sobre el VAMT2. Una vez liberado desde la terminal hacia el espacio sináptico, el neurotransmisor interactúa con receptores postsinápticos y subsecuentemente es llevado nuevamente hacia el terminal vía el transportador de la membrana plasmática (es decir, el transportador de dopamina y/o el transportador de serotonina). Por lo tanto, las proteínas transportadoras modifican la concentración del neurotransmisor en los depósitos de almacenamiento citosólico y vesicular, teniendo de este modo la capacidad de alterar la neurotransmisión subsiguiente. La dopamina es un neurotransmisor monoamina que juega un papel crítico en la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y en la integración de la información en sistemas sensoriales, límbicos y motrices. El mecanismo primario para la terminación de la neurotransmisión por la dopamina es la reabsorción de la dopamina liberada por transportadores de la membrana plasmática dependientes de Na⁺/Cl⁻. Dependiendo de las condiciones iónicas circundantes, el transportador de la dopamina puede funcionar como un mediador de ambos, el transporte de la dopamina dirigido hacia adentro (es decir, "reabsorción") y el transporte de la dopamina dirigido hacia afuera (es decir, "liberación"). El significado funcional del transportador de dopamina es la regulación de la neurotransmisión por la dopamina mediante la terminación de la acción de la dopamina en una sinapsis vía la reabsorción.

Se han implicado rutas de estímulo dopaminérgico en trastornos resultantes de comportamientos adictivos. Variantes del gen receptor de dopamina D₂ se han asociado con alcoholismo, obesidad, juego patológico, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de Tourette, dependencia de cocaína, dependencia de nicotina, abuso de varias sustancias y otras dependencias de fármacos. Como se han encontrado funciones dopaminérgicas reducidas en individuos con un alelo A1 menor del receptor de dopamina D₂, se sugiere que el receptor de dopamina D₂ puede ser un gen de refuerzo o gratificación. Además, varios estudios sugirieron que un asociado de los polimorfismos del gen receptor de dopamina D₂ están asociados con un comportamiento impulsivo-adictivo-compulsivo, es decir con el "Síndrome de Deficiencia de Recompensa" ["Reward Deficiency Syndrome"] (*Blum, 1995*).

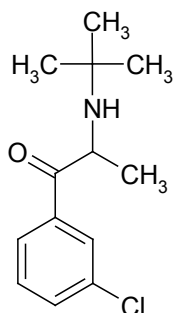
El transportador de dopamina es una macromolécula localizada presinápticamente que juega un papel importante en procesos patofisiológicos en el SNC. El transportador de dopamina termina la neurotransmisión dopaminérgica mediante la reacumulación de dopamina liberada en las neuronas presinápticas. En la adicción a la cocaína, la unión de la cocaína al transportador de dopamina y el bloqueo consecuente de la absorción de la dopamina parecen estar relacionados con las propiedades de refuerzo del fármaco. La concentración de productos químicos neurotóxicos en las neuronas dopaminérgicas, que está implicada en la enfermedad de Parkinson, también está asociada con la función de transporte. La macromolécula transportadora puede ser un marcador para la enfermedad de Parkinson, evidenciado por su ausencia en secciones del tejido de putamen de enfermos de Parkinson. El transportador de dopamina juega además un papel crucial en la acción neurotóxica de la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) que induce el síndrome de Parkinson idiopático en seres humanos. Consecuentemente, los ligandos potentes pero selectivos para el transportador de dopamina tienen un potencial para monitorizar in vivo dianas primarias de la cocaína en el cerebro, para la caracterización de sitios de unión de la cocaína, para agentes farmacoterapéuticos para el tratamiento de la adicción a la cocaína y para monitorizar la enfermedad de Parkinson.

Muchos fármacos pueden causar adicción física y/o psicológica. Aquellos fármacos más conocidos incluyen opiáceos, tales como heroína, opio y morfina; simpaticomiméticos, incluyendo cocaína y anfetaminas; hipnóticos sedantes, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y barbituratos; y nicotina, que tiene efectos similares a opiáceos y simpaticomiméticos. La adicción a los fármacos está caracterizada por una ansiedad o compulsión por ingerir el fármaco y una incapacidad para limitar su consumo. Adicionalmente, la dependencia de fármacos está asociada con tolerancia a fármacos, la pérdida del efecto del fármaco después de una administración repetida, y el síndrome de abstinencia, la aparición de síntomas físicos y de comportamiento al no consumir el fármaco. Se produce sensibilización cuando la administración repetida de un fármaco conduce a una respuesta aumentada a cada dosis. Tolerancia, sensibilización y síndrome de abstinencia son fenómenos que evidencian un cambio en el sistema nervioso central que resulta del uso continuo del fármaco. Este cambio motiva al individuo con adicción a continuar con el consumo del fármaco a pesar de serias consecuencias sociales, legales, físicas y/o profesionales. La adicción a la cocaína permanece como uno de los mayores problemas de salud en los Estados Unidos. Estudios fundamentales de varios laboratorios han mostrado que la cocaína bloquea la absorción de la dopamina de la hendidura sináptica del transportador de la dopamina.

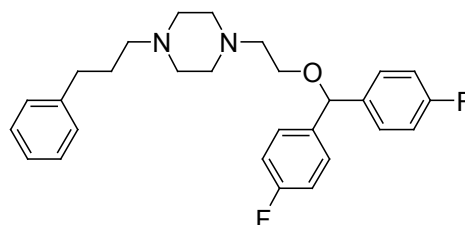
La nomifensina y bupropiona son dos compuestos utilizados como patrones farmacológicos para los inhibidores del transportador de la dopamina. Ambos fármacos se usan clínicamente como antidepresivos, y la bupropiona también es uno de los pocos compuestos utilizados en la terapia de la adicción a la nicotina. La clase de compuestos "GBR" se conoce por su selectividad y potencia inusualmente elevadas para el transportador de la dopamina. Dos de estos compuestos tienen afinidades en el intervalo nanomolar bajo (DeVries, 1997).



nomifensina



bupropiona

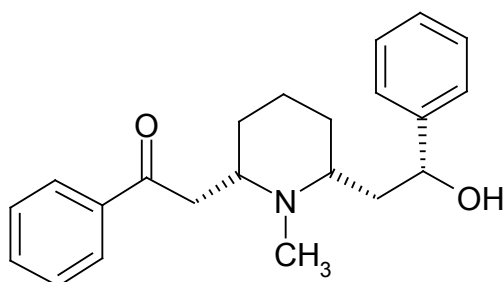


vanoxerina (GBR 12909)

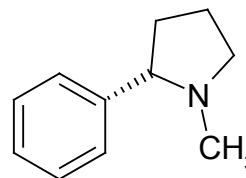
El radiomarcado de estos compuestos ha facilitado la elucidación de la actividad neurofarmacológica. GBR 12909 (vanoxerina) se disocia muy lentamente del DAT y atenúa el aumento de niveles extracelulares de dopamina inducidos por cocaína, tal como se ha medido por microdiálisis. Este compuesto era no estimulatorio en voluntarios humanos, y ha mostrado que bloquea el comportamiento de autoadministración de cocaína en monos rhesus (Dutta, 1993). Tales estudios aumentan la posibilidad de que compuestos adecuados puedan servir como antagonistas de cocaína sin que los mismos sean a su vez adictivos.

Uno de los efectos de la nicotina es la liberación de dopamina. Los inhibidores del transportador de dopamina tienen esencialmente el mismo efecto, aunque por un mecanismo de acción completamente diferente. Así, en condiciones en las que se requiere o desea un aumento de los niveles de dopamina endógena, es más probable que sea eficaz un compuesto que tiene un mecanismo de doble de acción que un compuesto que tiene solamente un modo único de acción. Compuestos con tal mecanismo de acción doble son conocidos. El primer compuesto identificado fue – como tantas veces en la historia de la medicina moderna – un producto natural.

La α -lobelina (lobelina), un compuesto lipofílico no piridínico, un constituyente alcaloidal del tabaco de la India, es un alcaloide principal de una familia de compuestos estructuralmente relacionados encontrados en *Lobelia inflata*. Se ha informado que la lobelina tiene muchos efectos similares a la nicotina, incluyendo taquicardia e hipertensión, hiperalgesia y mejora del aprendizaje y la memoria. La lobelina tiene una alta afinidad por los receptores nicotínicos, pero no se observa una similitud estructural obvia entre la lobelina y la nicotina y las relaciones funcionales y estructurales entre S(-)-nicotina y lobelina no sugieren un farmacóforo común. También, efectos diferenciales entre la lobelina y la nicotina sugieren que la actividad de estos fármacos puede no deberse a un mecanismo común del SNC, aunque la lobelina ha sido considerada como un agonista/antagonista mixto de la nicotina.



lobelina

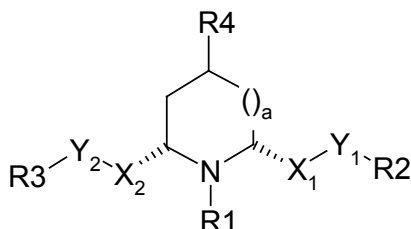


nicotina

La lobelina evoca la liberación de dopamina de cortes estriados de rata. Sin embargo, la liberación de la dopamina evocada por lobelina ni es dependiente de calcio extracelular ni es sensible a mecamilamina, un antagonista no competitivo del receptor nicotínico. Por lo tanto, la liberación de dopamina evocada por lobelina se produce vía un mecanismo diferente que la liberación de dopamina evocada por nicotina. A este respecto, la lobelina también inhibe la absorción de la dopamina por las vesículas sinápticas estriadas de rata vía una interacción con el sitio de dihidrotetrabenazida sobre el VMAT2, aumentando de este modo la dopamina citosólica disponible para el transporte inverso por el transportador de la membrana plasmática (DAT) (Teng, 1997, 1998). Por lo tanto, la lobelina interactúa con receptores nicotínicos y bloquea la liberación de la dopamina evocada por la nicotina, pero

también interactúa con proteínas transportadoras de la dopamina (DAT y VMAT2) para modificar la concentración de la dopamina en los depósitos de almacenamiento citosólico y vesicular, modificando de este modo la neurotransmisión dopaminérgica subsiguiente.

5 En los documentos de patente US 20030100547 y US 20040266824 se describe una serie de derivados de piperidina y piperazina 2,6-disustituídos, análogos estructurales de la lobelina:



US 20040266824

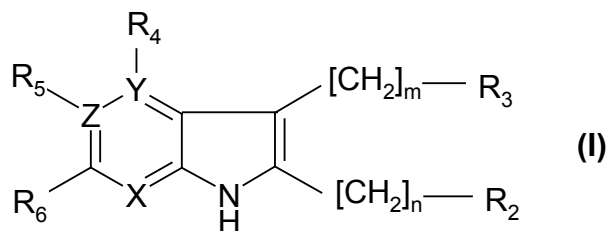
10 Los compuestos se sintetizaron y se ensayaron por su actividad en los ensayos del receptor nicotínico y ensayos del transportador y liberación de dopamina para evaluar la interacción de estos compuestos con estas proteínas específicas sobre el terminal presináptico de neuronas monoaminérgicas en el SNC. Algunos de estos compuestos tienen mayor selectividad para la interacción con el DAT que para la interacción con receptores nicotínicos, mientras que otros compuestos interactúan con ambos receptores nicotínicos y DAT, de un modo más similar a la lobelina. Otros compuestos fueron más selectivos por el receptor nicotínico que por el DAT. Se considera que estas combinaciones de actividad farmacológica son beneficiosas para el tratamiento de abuso y síndrome de abstinencia de psicoestimulantes, trastornos alimenticios y enfermedades y patologías del sistema nervioso central.

15 Los derivados de azaindol-etilamina como agentes de unión del receptor nicotínico de la acetilcolina, útiles en el tratamiento de afecciones asociadas al agotamiento de los receptores de nicotina en mamíferos, particularmente la adicción a la nicotina, se han descrito en los documentos de patente EP 0 870 768 A1 y EP 1 178 045 A1. Algunos de los compuestos descritos están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención. Son agentes de desplazamiento potentes de [³H]-nicotina, con valores IC₅₀ menores de 2 μM, es decir valores pIC₅₀ de 5,7 o mayores. No se han descrito afinidades de compuestos especiales específicos. Las solicitudes citadas no mencionan la inhibición de la reabsorción de dopamina. Con razón, porque la síntesis y el ensayo de varios de los compuestos reivindicados revelaron que no tienen actividad como inhibidores de la reabsorción de dopamina.

20 El objeto de la invención era proporcionar compuestos adicionales con un mecanismo de doble acción: agonismo (parcial) sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina e inhibición de la reabsorción de dopamina.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se encontró sorprendentemente que los compuestos de la fórmula general (I):



o un tautómero, estereoisómero, N-óxido, o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable, de cualquiera de lo anterior, en donde

30 - X, Y y Z representan independientemente N o C, con la condición de que el anillo contiene al menos un átomo de N, y no más de 2,

- m y n son independientemente 0 (cero) ó 1, con la condición de que cuando Y y Z representan carbono y X representa nitrógeno, m es 0 (cero),

35 - R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₃), alquínilo(C₁₋₃), NH-alquilo(C₁₋₃), CF₃, hidroxilo, alquil(C₁₋₃)oxi o un grupo piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, azepanilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octanilo o 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, grupo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁₋₃), fenilo o bencilo,

- R₄, R₅ y R₆ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₃), alquínilo(C₂₋₃), CF₃, NH-

- alquilo(C₁₋₃), hidroxilo o alquil(C₁₋₃)oxi, con la condición de que R₄ existe solo cuando Y = C, y R₅ sólo cuando Z = C, con la condición de que cuando X y Z son N, Y es C, R₄ es Cl, R₅ y R₆ son H, m y n son cero (0), y R₂ es H, R₃ no es yodo o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo;
- 5 con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, R₄ es Cl, R₅ es Br, R₆ es H, m y n son cero (0), y R₃ es H, R₂ no es yodo o H;
- con la condición de que cuando X y Z son C, Y es N, R₅ es hidroxilo, R₂, R₄ y R₆ son H, m y n son cero (0), R₃ no es 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo
- con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m y n son cero (0), R₂, R₃, R₄ y R₅ son H, R₆ no es cloro o flúor,
- 10 con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m y n son cero (0), R₂, R₃, R₄ y R₆ son H, R₅ no es bromo, cloro o flúor,
- con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m es 1, n es cero (0), R₂, R₄, R₅ y R₆ son H, R₃ no es etilo o morfolin-4-ilo,
- con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m y n son cero (0), R₂, R₄, R₅ y R₆ son H, R₃ no es bromo,
- con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m y n son cero (0), R₂, R₃, R₅ y R₆ son H, R₄ no es cloro,
- 15 con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m es cero (0), n es 1, R₃, R₄, R₅ y R₆ son H, R₂ no es hidrógeno o piridin-4-ilo,
- con la condición de que cuando X es N, Y y Z son C, m es cero (0), n es 1, R₄, R₅ y R₆ son H, R₃ es bromo, R₂ no es piridin-4-ilo, 2-metilpiridinil-4-ilo, -etil-piridinil-4-ilo o morfolin-4-ilo.
- 20 La invención se refiere particularmente a compuestos de la fórmula general (I) donde R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno o un grupo piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, azepanilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octanilo o 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, grupo que está si sustituir o substituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁₋₃), fenilo o bencilo, R₄, R₅ y R₆ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₃) o alquil(C₁₋₃)oxi, con la condición de que R₄ sólo existe cuando Y = C y que R₅ sólo existe cuando Z = C, y X, Y, Z, m y n tienen los significados arriba indicados.
- 25 Los compuestos de la invención de fórmula general (I), así como las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, tienen actividad agonista (parcial) sobre receptores nicotínicos de la acetilcolina e inhiben la reabsorción de la dopamina. Son útiles para tratar trastornos que implican los receptores arriba mencionados o que pueden tratarse mediante la manipulación de dichos receptores. Por ejemplo, trastornos neuroendocrinos, neurológicos y neuropsiquiátricos, esquizofrenia, problemas de memoria y aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de
- 30 atención, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de adicción, adicción a nicotina, adicción a cocaína, adicción a anfetaminas, dolor por trastornos alimenticios, procesos inflamatorios, trastornos convulsivos, trastornos oculares, glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, trastornos cardiovasculares y gastrointestinales y cáncer.
- La invención también abarca:
- 35 composiciones farmacéuticas para tratar, por ejemplo, un trastorno o afección tratable mediante la activación y/o el bloqueo de los receptores arriba mencionados, comprendiendo la composición un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- métodos para tratar un trastorno o afección tratable mediante la activación y/o el bloqueo de los receptores arriba mencionados, método que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento un compuesto de
- 40 fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;
- composiciones farmacéuticas para tratar, por ejemplo, un trastorno o afección seleccionada del grupo formado por trastornos neuroendocrinos, neurológicos y neuropsiquiátricos, esquizofrenia, problemas de memoria y aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de adicción, adicción a nicotina, adicción a cocaína,
- 45 adicción a anfetamina, dolor por trastornos alimenticios, procesos inflamatorios, trastornos convulsivos, trastornos oculares, glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, trastornos cardiovasculares y gastrointestinales y cáncer;
- métodos para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo formado por los trastornos enumerados en ésta, métodos que comprenden administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (I) o una
- 50 sal del mismo farmacéuticamente aceptable;
- composiciones farmacéuticas para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo formado por los trastornos

enumerados en ésta, composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

5 métodos para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo formado por los trastornos enumerados en ésta, métodos que comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

métodos para activar un receptor nicotínico y/o inhibir la reabsorción de dopamina, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

10 La invención también proporciona el uso de un compuesto o sal de acuerdo con la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento. La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para tratar una o más de las afecciones enumeradas. Tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención. La invención también proporciona compuestos, 15 composiciones farmacéuticas, kits y métodos para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo formado por los trastornos enumerados en ésta, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la invención poseen actividad agonista (parcial) sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina e inhiben la reabsorción de la dopamina. Estas actividades se pueden demostrar fácilmente mediante, por ejemplo, los ensayos descritos en ésta o conocidos en la técnica.

La invención también proporciona métodos para preparar los compuestos de la invención y los compuestos intermedios usados en tales métodos.

25 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden estar presentes como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes, la molécula puede tener centros asimétricos adicionales. Cada centro asimétrico tal producirá independientemente dos isómeros ópticos. Todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles, en mezcla y como compuestos puros o parcialmente purificados, pertenecen a esta invención. La presente invención comprende todas las formas isoméricas tales de estos compuestos. La fórmula (I) muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. La 30 síntesis independiente de estos diastereómeros, o sus separaciones cromatográficas, pueden lograrse con métodos conocidos en la técnica mediante modificaciones apropiadas de la metodología descrita en la técnica. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos, que son derivatizados, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Las mezclas racémicas de los compuestos pueden ser separadas en los 35 enantiómeros individuales mediante métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. El acoplamiento consiste a menudo en la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro, por ejemplo ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico. A 40 continuación, los derivados diastereoméricos pueden ser convertidos en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede ser separada directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales: métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva, usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida, mediante métodos bien 45 conocidos en la técnica.

Los tautómeros del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable también pertenecen a la invención.

50 Algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos: se pretende que tales formas pertenecen a la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos también se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los compuestos de fórmula (I) que han sido marcados isotópicamente para ser detectables mediante PET o SPECT, también se encuentran dentro del alcance de la invención. Lo mismo se aplica a los compuestos de 55 fórmula (I) marcados con [¹³C]-, [¹⁴C]-, [³H]-, [¹⁸F]-, [¹²⁵I]- u otros átomos enriquecidos isotópicamente adecuados para unir receptores o para estudios de metabolismo.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS QUÍMICOS Y OTRAS EXPRESIONES

El término “**alquilo**” se refiere a radicales hidrocarbonados saturados, lineales o ramificados. “Alquilo (C₁₋₃)”, por ejemplo, significa metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, y “alquilo(C₁₋₄)” significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o 2-metilo-n-propilo. El término “alquenilo” significa radicales de hidrocarburo lineales o ramificados que tienen uno o varios enlaces dobles carbono-carbono, tales como vinilo, alilo, butenilo, etc., y preferentemente representa alquenilo(C₂₋₄). En grupos “alquinilo”, los radicales de hidrocarburo lineales o ramificados tienen uno o varios enlaces triples carbono-carbono, tales como etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, etc., y preferentemente representan alquinilo(C₂₋₄). El término “acilo” significa alquil(C₁₋₃)carbonilo, arilcarbonilo o arilalquil(C₁₋₃)carbonilo.

“**Halo**” o “**halógeno**” significa cloro, flúor, bromo o yodo; “**hetero**”, tal como en heteroalquilo, heteroaromático, etc., significa contener uno o más átomos de N, O ó S. “**Heteroalquilo**” incluye grupos alquilo con heteroátomos en cualquier posición, incluyendo por lo tanto grupos alquilo unidos a N, unidos a O o unidos a S. Los términos “**oxi**”, “**tio**” y “**carbo**”, según se usa en la presente memoria como parte de otro grupo, se refieren respectivamente a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo carbonilo (C=O) que sirven como enlace entre dos grupos, tales como por ejemplo hidroxilo, oxialquilo, tioalquilo, carboxialquilo, etc. El término “**amino**”, según se usa en la presente memoria sólo o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de nitrógeno que puede ser terminal o un enlace entre dos otros grupos, donde el grupo puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario (dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y ningún átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno, respectivamente). Los términos “sulfínico y sulfónico”, según se usa en la presente memoria como parte de otro grupo, se refieren respectivamente a un grupo -SO- o -SO₂-.

Según se usa en la presente memoria siempre que no se indique lo contrario, el término “grupo saliente” significará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

Los N-óxidos de los compuestos arriba mencionados pertenecen a la invención. Las aminas terciarias pueden formar o no metabolitos de N-óxido. La extensión en la que tiene lugar la N-oxidación varía desde cantidades de trazas hasta una conversión casi cuantitativa. Los N-óxidos pueden ser más activos o menos activos que las aminas terciarias correspondientes. Mientras que los N-óxidos pueden ser reducidos fácilmente a sus aminas terciarias correspondientes mediante medios químicos, en el cuerpo humano esto ocurre en grados variables. Algunos N-óxidos sufren una conversión reductora casi cuantitativa para formar las aminas terciarias correspondientes, en otros casos la conversión meramente es una reacción de trazas o aún completamente ausente (*Bickel, 1969*).

Con referencia a los sustituyentes, el término “**independientemente**” significa que cuando son posibles más de uno de tales sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes entre sí. Para proporcionar una memoria descriptiva más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente memoria no están calificadas con el término “aproximadamente”. Se entiende que el término “aproximadamente”, se use explícitamente o no, significa que cualquier cantidad indicada en ésta se refiere al valor real dado y también a una aproximación de tal valor que podría ser inferida razonablemente por el entendido en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a condiciones experimentales o de medición de tal valor dado. En toda la descripción y las reivindicaciones de ésta memoria descriptiva, la palabra “comprender” y las variaciones de la misma, tales como “comprendiendo” y “comprende”, no tienen la intención de excluir otros aditivos, compuesto, números o etapas.

El término “**composición**”, según se usa en la presente memoria, comprende un producto que contiene ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, como así también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades especificadas. Con relación a composiciones farmacéuticas, este término abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, como así también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de un complejo o agregado de cualquiera de dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacción o interacción de uno o más ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. La composición farmacéutica incluye una cantidad suficiente del compuesto activo objeto de esta invención para producir el efecto deseado sobre el progreso o la afección o enfermedad. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. “**Farmacéuticamente aceptable**” significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser dañino al destinatario del mismo.

Dosis. La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores de nicotina y sitios de reabsorción de dopamina se ha determinado según lo descrito a continuación. A partir de la afinidad de unión medida para un compuesto dado de fórmula (I), se puede estimar una dosis efectiva mínima teórica. A una concentración del compuesto igual a dos veces el valor K_i medido, casi el 100% de los receptores serán ocupados probablemente por el compuesto. Convirtiendo esta concentración a mg de compuesto por kg de paciente se obtiene una dosis efectiva mínima teórica, asumiendo una biodisponibilidad ideal. Las consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y

5 otras pueden modificar la dosis efectivamente administrada a un valor mayor o menor. La dosis del compuesto que se va a administrar dependerá de la indicación relevante, la edad, el peso y el sexo del paciente y puede ser determinada por un médico. La dosis se encontrará preferentemente en el intervalo de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un intervalo amplio y dependerá de varios factores tales como la indicación relevante, la vía de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente y puede ser determinada por un médico. Generalmente, las dosificaciones orales y parenterales estarán en el intervalo de 0,1 a 1.000 mg por día de ingredientes activos totales.

10 El término “**cantidad terapéuticamente efectiva**”, según lo usado en ésta, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar una condición tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esta cantidad es la cantidad suficiente para exhibir una respuesta terapéutica o de mejora detectable en un sistema animal o humano de tejidos. El efecto puede incluir, por ejemplo, tratar las condiciones enumeradas en ésta. La cantidad efectiva exacta para un sujeto dependerá del tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y la gravedad de la condición a ser tratada, las recomendaciones del médico de cabecera (investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico), y los productos terapéuticos o la combinación de productos terapéuticos seleccionados para la administración. Por lo tanto, no es útil especificar por adelantado una cantidad efectiva exacta.

15 El término “**sal farmacéuticamente aceptable**” se refiere a aquellas sales que, dentro de los límites del criterio médico, son adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y que son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o pueden ser preparadas por separado, haciendo reaccionar los compuestos de la invención con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos.

20 El término “**tratamiento**”, según se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier tratamiento de una afección o enfermedad de un mamífero, preferentemente un ser humano, e incluye: (1) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo, (2) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la afección, o (3) detener los síntomas de la enfermedad.

25 Según se usa en la presente memoria, el término “**terapia médica**” pretende incluir regímenes profilácticos, de diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo *in vivo* o *ex vivo* con seres humanos u otros mamíferos.

30 El término “**sujeto**”, según se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

ABREVIATURAS

APT	ensayo de protón unido
9-BBN	9-borobiciclo[3.3.1]nonano
BOC	terc-butoxicarbonilo
35 n-BuLi	n-butil-litio
SNC	sistema nervioso central
CUR	gas de cortina
DA	dopamina
DAT	transportador de dopamina
40 DCM	diclorometano
DF	tensión del deflector
DHBE	dihidro-β-eritroidina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMC	cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
45 DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N'-dimetilformamida
DMG	grupo de metalación dirigida

	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DOM	ortometilación dirigida
	EP	potencial de entrada
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	FAB	bombardeo atómico rápido
	FP	potencial de enfoque
	g	gramo(s)
	h	hora(s)
10	HMDS	hexametildisilazano
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IS	tensión de pulverización iónica
	LDA	diisopropilamida de litio
	mCIPBA	ácido metacloroperbenzoico
15	MeI	ioduro de metilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
	min	minuto(s)
	ml	mililitro(s)
20	m.p.	punto de fusión, intervalo de puntos de fusión
	MS	espectrometría de masas
	NaOEt	etóxido de sodio
	NaOMe	metóxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
25	NEB	gas de nebulización
	PE	éter de petróleo (40-60)
	PET	tomografía por emisión de positrones
	QTOF	cuadrupolo tiempo de vuelo
	R _f	factor de retención (cromatografía de capa delgada)
30	R _t	tiempo de retención (LC/MS)
	SEMCI	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SPECT	tomografía computerizada por emisión de fotón único
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TEA	triethylamina
35	TEM	temperatura
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	trisisopilsililo

TIPSCI	triisopropilclorosilano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSA	etnil-trimetilsilano
VMAT2	transportador vesicular de monoamina 2

5 EJEMPLOS

EJEMPLO 1: MÉTODOS ANALÍTICOS

Los **espectros de resonancia magnética nuclear** (^1H NMR y ^{13}C NMR, APT) se determinaron en el disolvente indicado utilizando un Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) a 300 K, siempre que no se indique lo contrario. Los experimentos de ^{19}F NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo con un espectrómetro Varian Inova 500 que opera a 11,74 T (499,9 MHz para ^1H ; 125,7 MHz para ^{13}C ; 50,7 Mhz, 470,4 MHz para ^{19}F) utilizando una sonda SW de 5 mm. Los espectros se determinaron en cloroformo o diclorometano deuterado obtenido de Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm campo abajo de tetrametilsilano (^1H , ^{13}C) o CCl_3F (^{19}F). Las constantes de copulación J se dan en Hz. Las formas de los picos en los espectros de NMR se indican con los símbolos "q" (cuarteto), "dq" (cuarteto doble), "t" (tripleto), "dt" (tripleto doble), "d" (doblete), "dd" (doblete doble), "s" (singleto), "bs" (singleto amplio) y "m" (multiplete). Las señales de NH y OH se identificaron después de mezclar la muestra con una gota de D_2O .

Cromatografía ultrarrápida se refiere a purificación usando el eluyente indicado y gel de sílice (ya sea Acros: 0,030-0,075 mm o silicagel Merck 60: 0,040-0,063 mm).

La **cromatografía de columna** se realizó utilizando silicagel 60 (0,063-0,200 mm, Merck).

Los **puntos de fusión** se registraron con un aparato de puntos de fusión Büchi B-545.

Los **espectros de masas** se registraron con un instrumento Micromass QTOF-2 con software de aplicación MassLynx para la adquisición y reconstrucción de los datos. Se midió la masa exacta del ión cuasimolecular $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se realizaron mediciones exactas de masa con un espectrómetro de masa en tándem JEOL JMS-SX/SX 102 A utilizando bombardeo atómico rápido. Para la espectrometría de masas de alta resolución con bombardeo atómico rápido (FAB) se utilizó un poder de resolución de 10.000 (definición de valle 10%).

Todas las reacciones que implican compuestos o condiciones sensibles a humedad se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno anhidro.

Las reacciones se monitorizaron usando cromatografía de capa delgada (TLC) sobre láminas plásticas recubiertas con sílice (gel de sílice prerrecubierto 60 F254 de Merck) con el eluyente indicado. Las manchas se visualizaron mediante luz UV (254 nm) o I_2 .

Los **coeficientes de extinción** se determinaron con un espectrómetro HP 8453 UV-Vis.

La **HPLC analítica** se realizó con una columna C18 (Inertsil ODS-3, tamaño de partícula 3 mm; 4,6mm, 50mm) utilizando el gradiente de elución siguiente: un gradiente lineal de 5% a 95% de CH_3CN acuoso que contiene 0,04 % de HCO_2H durante 5 min, luego CH_3CN acuoso al 95% que contiene 0,04 % de HCO_2H durante 2 min a $2,0 \text{ ml min}^{-1}$. Los productos se detectaron a $\lambda = 254 \text{ nm}$.

Cromatografía Líquida – Espectrometría de Masa (LC-MS)

El sistema LC-MS consiste de 2 microbombas Perkin Elmer de la serie 200. Las bombas están conectadas entre si mediante un mezclador en T de $50 \mu\text{l}$, conectado a un automuestreador Gilson 215. El método es el siguiente:

Etapa	tiempo total	caudal (ml/min)	A(%)	B(%)
0	0	2000	95	5
1	1,8	2000	0	100
2	2,5	2000	0	100
3	2,7	2000	95	5
4	3,0	2000	95	5

A = 100% de agua con 0,025% de HCOOH y 10 mmol de NH_4HCOO , pH = ± 3

B = 100% de ACN con 0,025% de HCOOH

El automuestreador tiene un bucle de inyección de 2 μ l. Dicho dispositivo automático está conectado a una columna Waters Atlantis C18 30 x 4,6 mm con partículas de 3 mm. La columna se mantiene a temperatura constante en una estufa de columnas Perkin Elmer serie 200 a 40°C. La columna está conectada a un medidor de UV Perkin Elmer con una celda de flujo de 2,7 μ l. La longitud de onda se fija a 254 nm. El medidor de UV se conecta a un espectrómetro de masas Sciex API 150EX. El espectrómetro de masa tiene los parámetros siguientes: intervalo de barrido: 150-900 u.m.a.; polaridad: positiva; modo de barrido: perfil; resolución Q1: UNIDAD; tamaño de la etapa: 0,10 u.m.a.; tiempo por barrido: 0,500 s; NEB: 10; CUR: 10 IS: 5200; TEM: 325; DF: 30; FP: 225 y EP: 10. El detector de dispersión de luz está conectado al Sciex API 150. El detector de dispersión de luz es un Sedere Sedex 55 que opera a 50°C y 3 bar de presión de N₂. El sistema completo está controlado por un powermac G3.

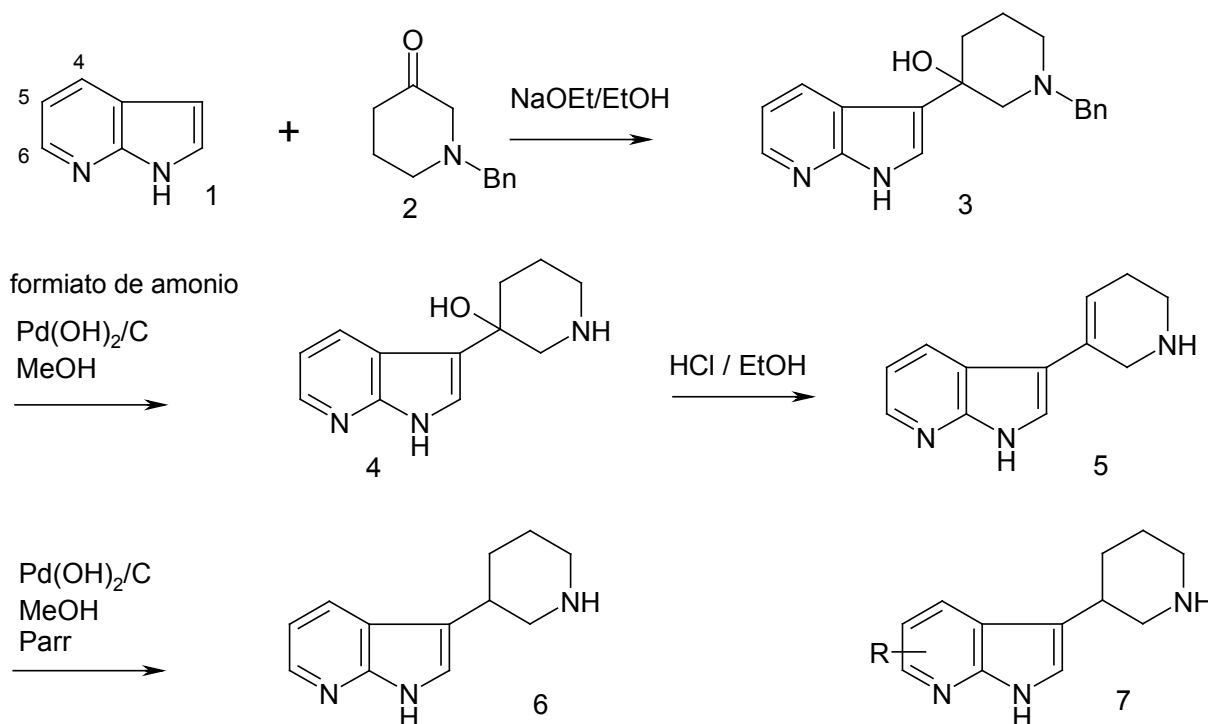
EJEMPLO 2: ASPECTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de fórmula general (I) se preparan a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Las 1H-pirrolo-[2,3-b]piridinas están disponibles a partir de fuentes comerciales o que se conocen en la bibliografía química. (Synthesis, 1992; Heterocycles, 1999; US 2002/0061892; Current Organic Chemistry, 2001).

En un ejemplo del procedimiento general (esquema 1), 1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (7-azaindol (1)) se hace reaccionar con 1-bencil-piperidin-3-ona (2) en presencia de una base para producir el compuesto 3 piperidin-3-ol y no el análogo bencílico del compuesto 5. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002). La separación del grupo bencilo se puede lograr utilizando métodos bien conocidos. Las condiciones específicas son formiato de amonio e hidróxido de paladio en metanol para producir el compuesto 4, que se deshidrató (5) y se redujo para proporcionar la 3-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (6) deseada.

Pueden formarse algunos compuestos específicos de estructura 7 utilizando los procedimientos ilustrados en el esquema 1, partiendo de 1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (4, 5 ó 6) sustituida. En ejemplos específicos, R representa alquilo inferior, alquiloxi y flúor.

Esquema 1



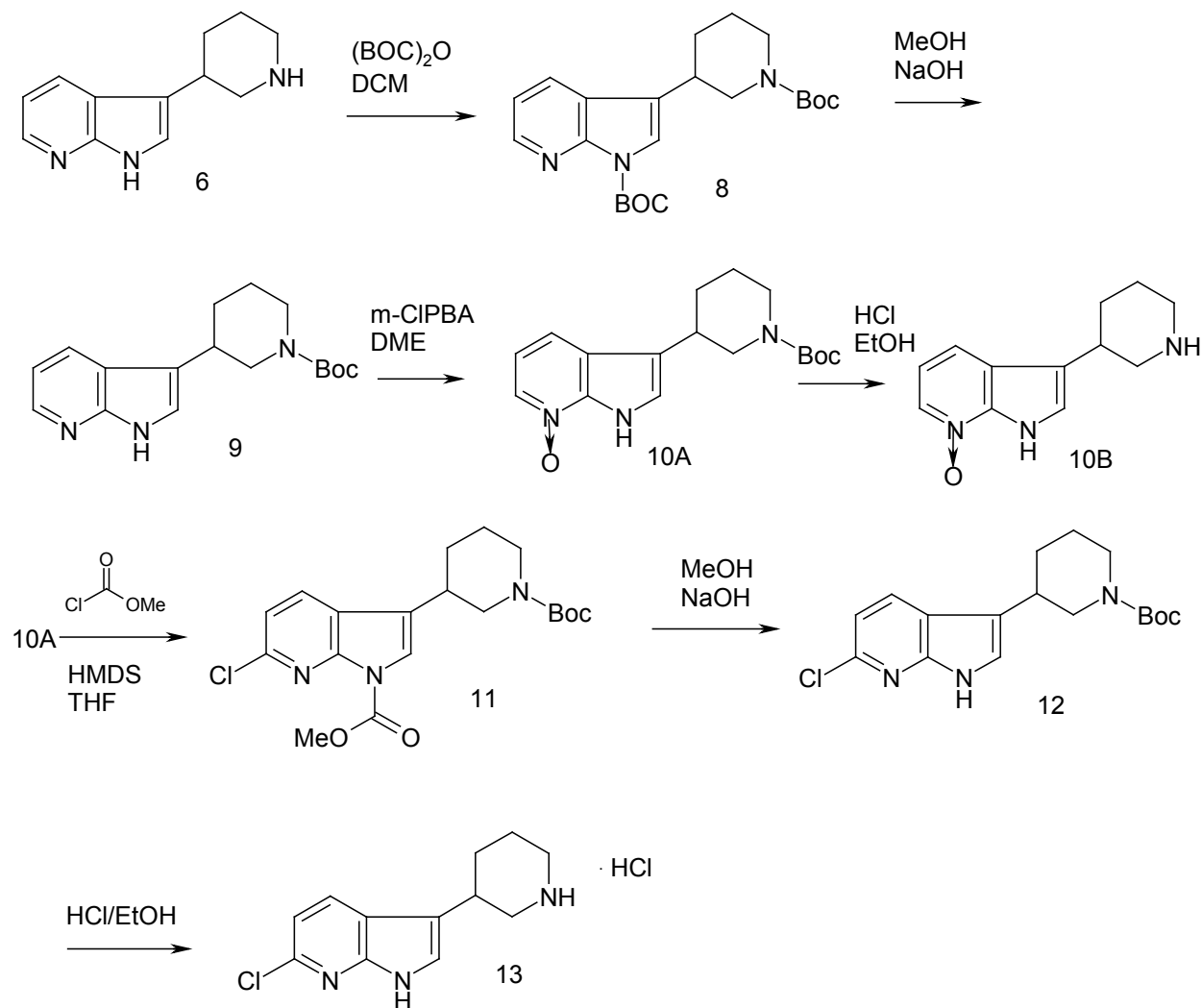
El esquema 2 ilustra un método alternativo para preparar los compuestos de estructura 7. Más específicamente, la síntesis de 6-cloro-3-piperidin-3-il-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (13). Así, el compuesto 6 se hace reaccionar con bicarbonato de di-t-butilo para formar el compuesto 9 en una secuencia de dos etapas. Greene (1999) proporciona más información sobre la adición y la separación subsiguiente de los grupos protectores en síntesis orgánica.

La cloración selectiva del análogo de 7-azaindol 9 en la posición 6 se logró mediante una reacción del tipo Reissert-Henze (a través del N-óxido 10 A) de acuerdo con un método conocido (Synthesis, 1992).

Así, el compuesto de N₁-metoxicarbonilo, obtenido a partir de esta reacción, se convierte bajo reacciones básicas en

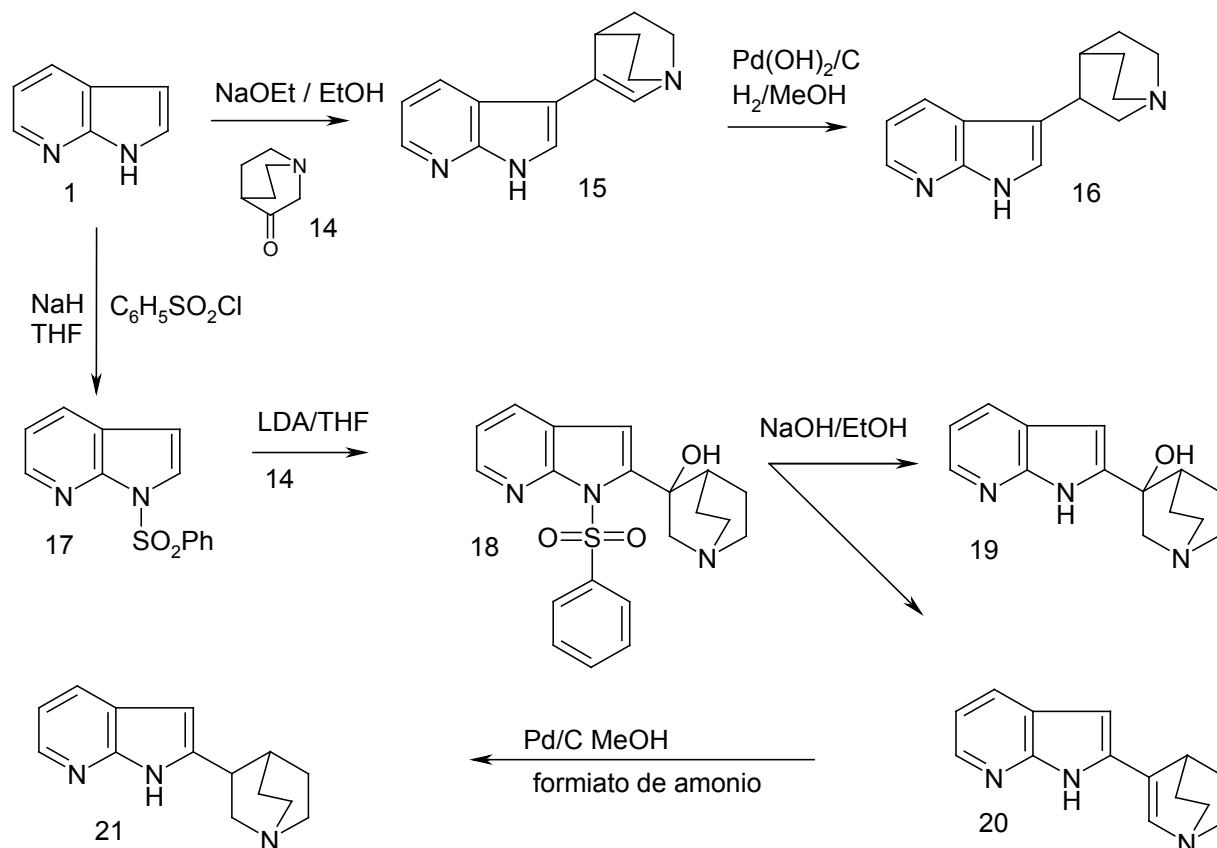
el compuesto 12. La separación del grupo N-t-Boc proporciona el compuesto 13.

Esquema 2



En aún otro ejemplo del procedimiento general (esquema 3), 7-azaindol (1) se hace reaccionar con 1-aza-biciclo[2,2]octan-3-ona (14) para producir el producto 15 deshidratado que se reduce para proporcionar el 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)-1-aza-biciclo[2,2,2]-octano (16) deseado.

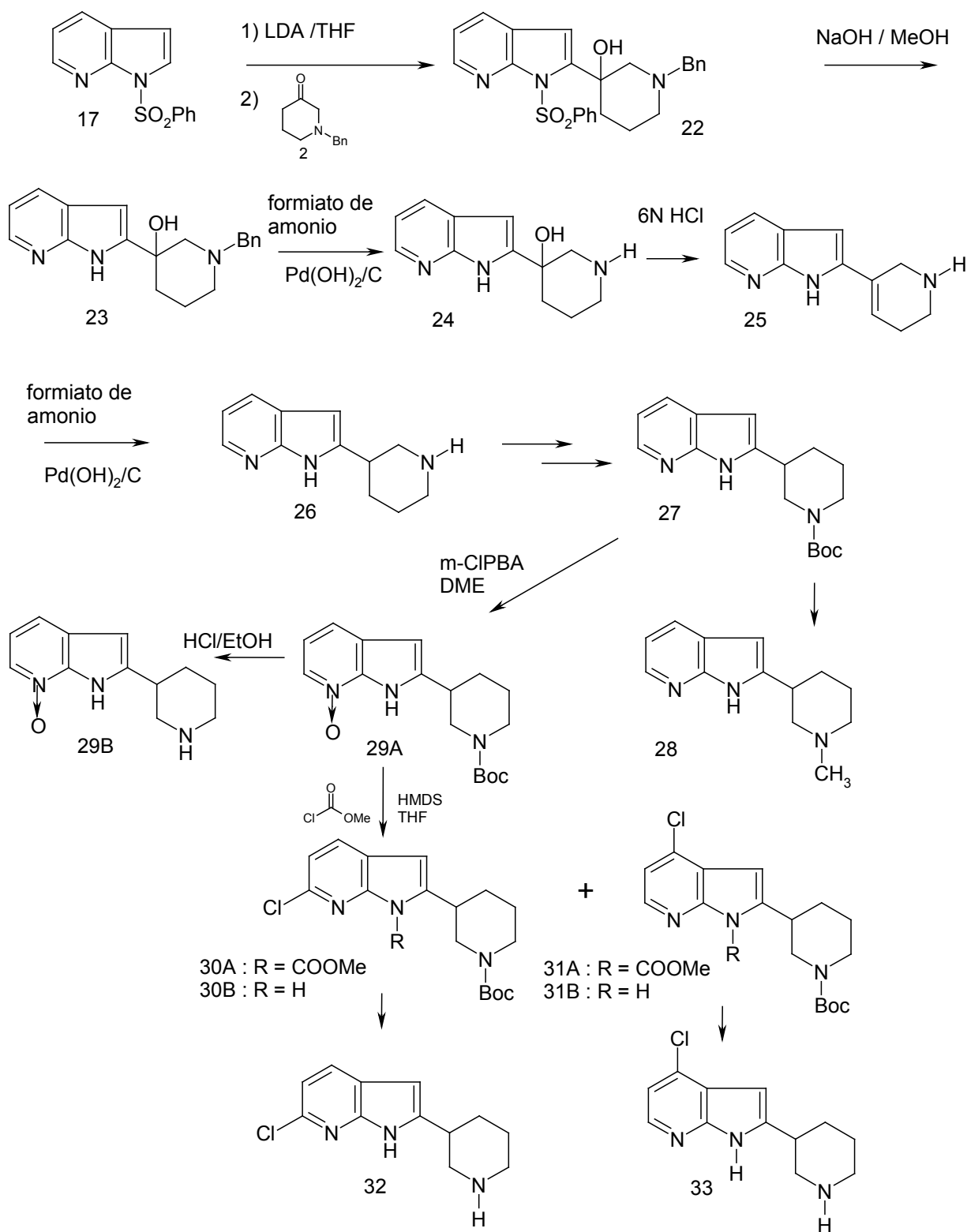
Esquema 3



La generación de aniones en la posición orto de los sistemas aromáticos empleados en los procedimientos sintéticos descritos en esta solicitud está incluida en una estrategia sintética general conocida por los expertos en la técnica como Ortometalación Dirigida (DOM). Con este propósito se han estudiado, dentro de esta área, varios grupos funcionales conocidos como Grupos de Metalación Directa. El grupo 1-fenilsulfonilo como DMG en la posición 1 de análogos de azaindol posibilita la introducción de litio en la posición 2 y, por lo tanto, su funcionalización (Synthesis, 2005²; Tetrahedron, 1997).

El 2-litioderivado de 17, preparado en escala de varios gramos mediante α -metalación (1,1 equiv. de LDA, THF, -10°C a 0°C) se atrapó con 14 conduciendo al compuesto 18, que fue desprotegido para producir una mezcla del alcohol anticipado 19 y una enamina 20. La reducción de 20 proporcionó 3-(1H-pirololo[2,3-b]piridina-2-il)-1-azabicyclo[2,2,2]octano (21).

Esquema 4



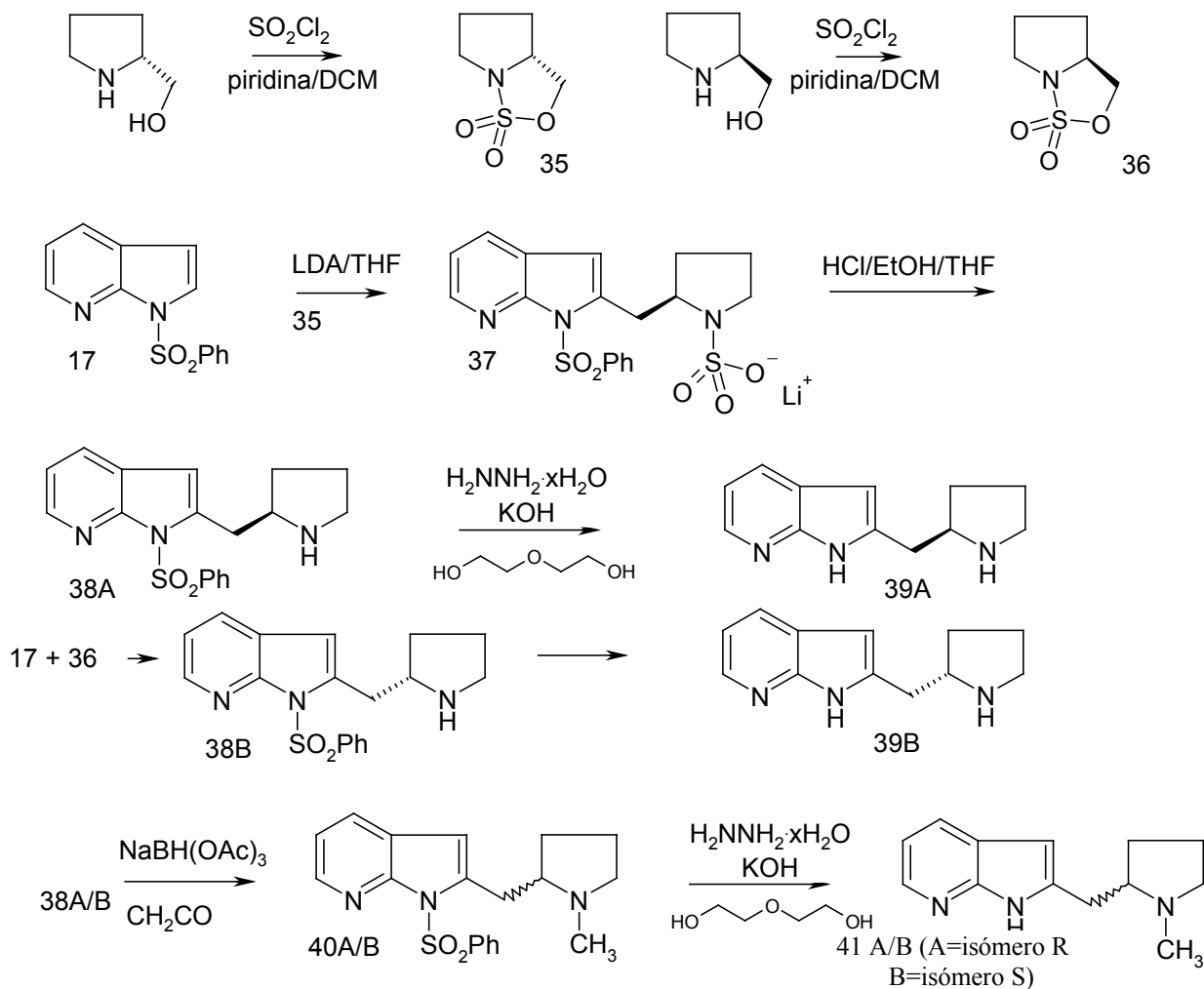
5

Con referencia al esquema 3, el material de partida 17 se convierte al compuesto 22 (esquema 4). Después de la hidrólisis básica del grupo N1-fenilsulfonilo (23), la secuencia preferida fue la separación del grupo bencilo (24), seguido de la deshidratación (25). La reducción genera el compuesto deseado 26 (2-piperidin-3-il-1H-pirrololo[2,3-b]piridina). Con referencia al esquema 2, la reducción de 27 con un agente de reducción fuerte, por ejemplo LiAlH_4 , es el método preferido para generar el compuesto con el grupo N- CH_3 (28).

Además, mediante la secuencia descrita en el esquema 2, el material de partida 27 se convirtió en una mezcla separable de 30 y 31 (esquema 4). La falta de selectividad de esta reacción específica del tipo Reissert-Henze (a través del N-óxido 29 A) será comprendida por los expertos en la materia. La hidrólisis básica, seguido de la separación del grupo de protección N-t-Boc proporciona las correspondientes 6-(ó 4)-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas (32 y 33).

5

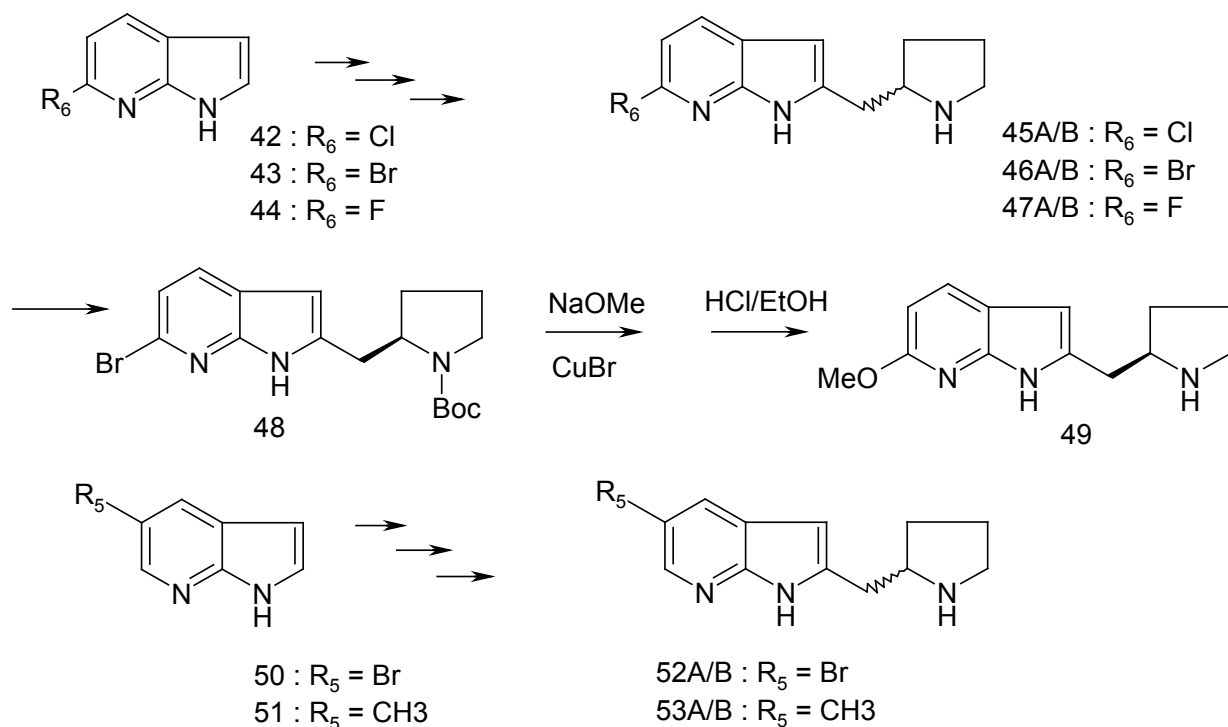
Esquema 5



En otro aspecto, el 5-(R)-[3,3,0]-1-aza-2-tia-3-oxabicyclooctano-2,2-dióxido (compuesto 35, esquema 5) o su análogo 5-(S) (compuesto 36, *Tetrahedron Asymmetry*, 1990) se emplean como materiales de partida para los compuestos de la presente invención ilustrados por la fórmula I.

- 10 El 2-litioderivado de 17 se hizo reaccionar con el (R)- sulfamidato 35 para producir el sulfonato de litio 37, que subsiguientemente se hidrolizó para generar 38 A. La separación del grupo N1-fenilsulfonilo puede lograrse utilizando métodos bien conocidos, por ejemplo, opcionalmente, haciendo reaccionar el compuesto 38 A con hidróxido de potasio en dietilenglicol en presencia de hidrazina, genera (R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1-H-pirrolo[2,3-b]piridina (39A). El derivado sin (S) 39B se obtuvo a partir del (S)- sulfamidato 36. La alquilación reductora de 39 A para formar el compuesto 41 A (esquema 5) puede lograrse utilizando diferentes métodos. Alternativamente a la conversión de 26 a 28 (esquema 4), la metilación reductora de 38 A y la separación subsiguiente del grupo N₁-fenilsulfonilo del compuesto 40 A genera la (R)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-H-pirrolo[2,3-b]piridina (41A).
- 15

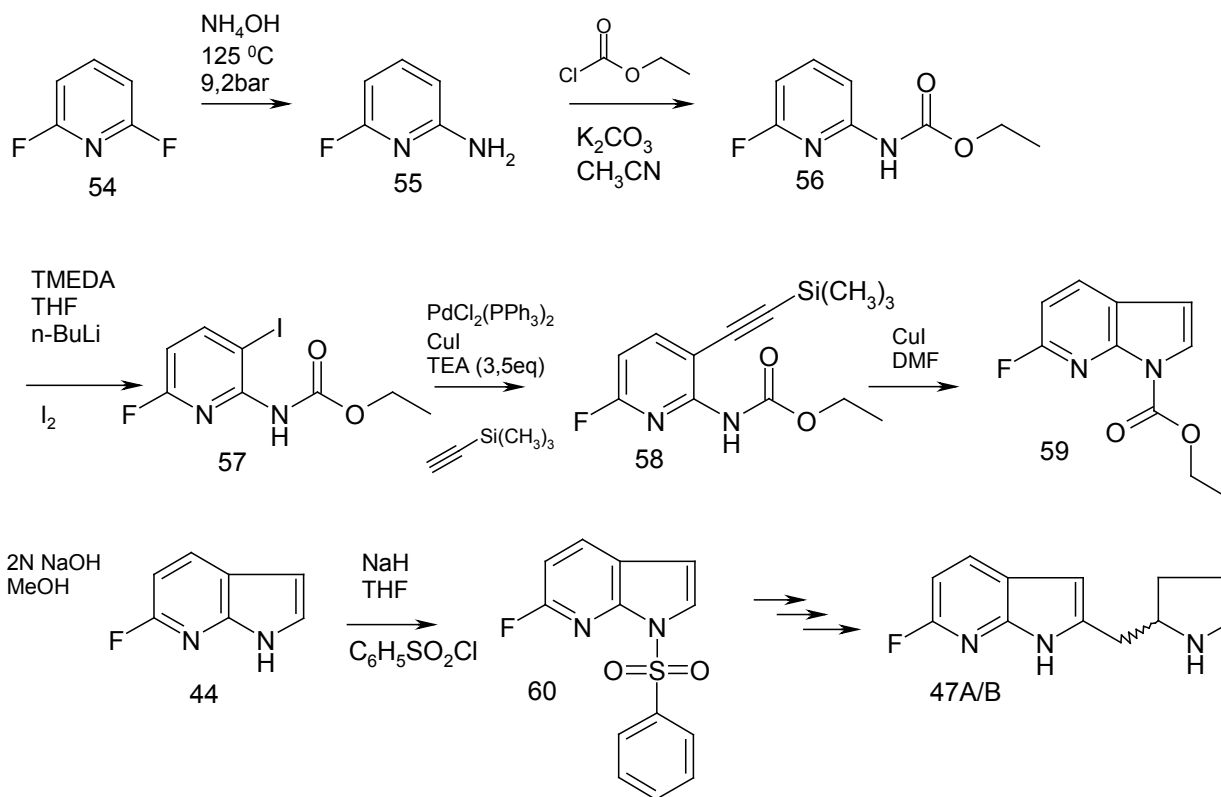
Esquema 6



El esquema 6 ilustra la preparación de compuestos de fórmula I donde R_5 y R_6 representan halógeno, alquilo (C_{1-3}) o alquiloxi. El procedimiento anterior (utilizando los sulfamidatos quirales 35 y 36) se usa para convertir 42 y 43 (Synthesis, 1992), 44 (esquema 7), 50 (Heterocycles, 1999) y 51 (Current Organic Chemistry, 2001) a los compuestos 45A/B, 46A/B, 47A/B, 52A/B y 53A/B correspondientes. Un ejemplo de la funcionalización del sistema 7-azaindol en la posición 6 es ilustrado por la conversión catalizada por bromuro de Cu(I) de 48 (y la separación subsiguiente del grupo protector t-Boc) para proporcionar (R)-6-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1-H-pirrolo[2,3-b]piridina (49).

Debe enfatizarse que todavía no se informó la síntesis del 6-flúor-7-azaindol (44). De este modo, la presente invención proporciona un método para generar el compuesto 44, basado son embargo en estrategias de síntesis conocidas por los expertos en la materia e ilustradas en el esquema 7.

Esquema 7



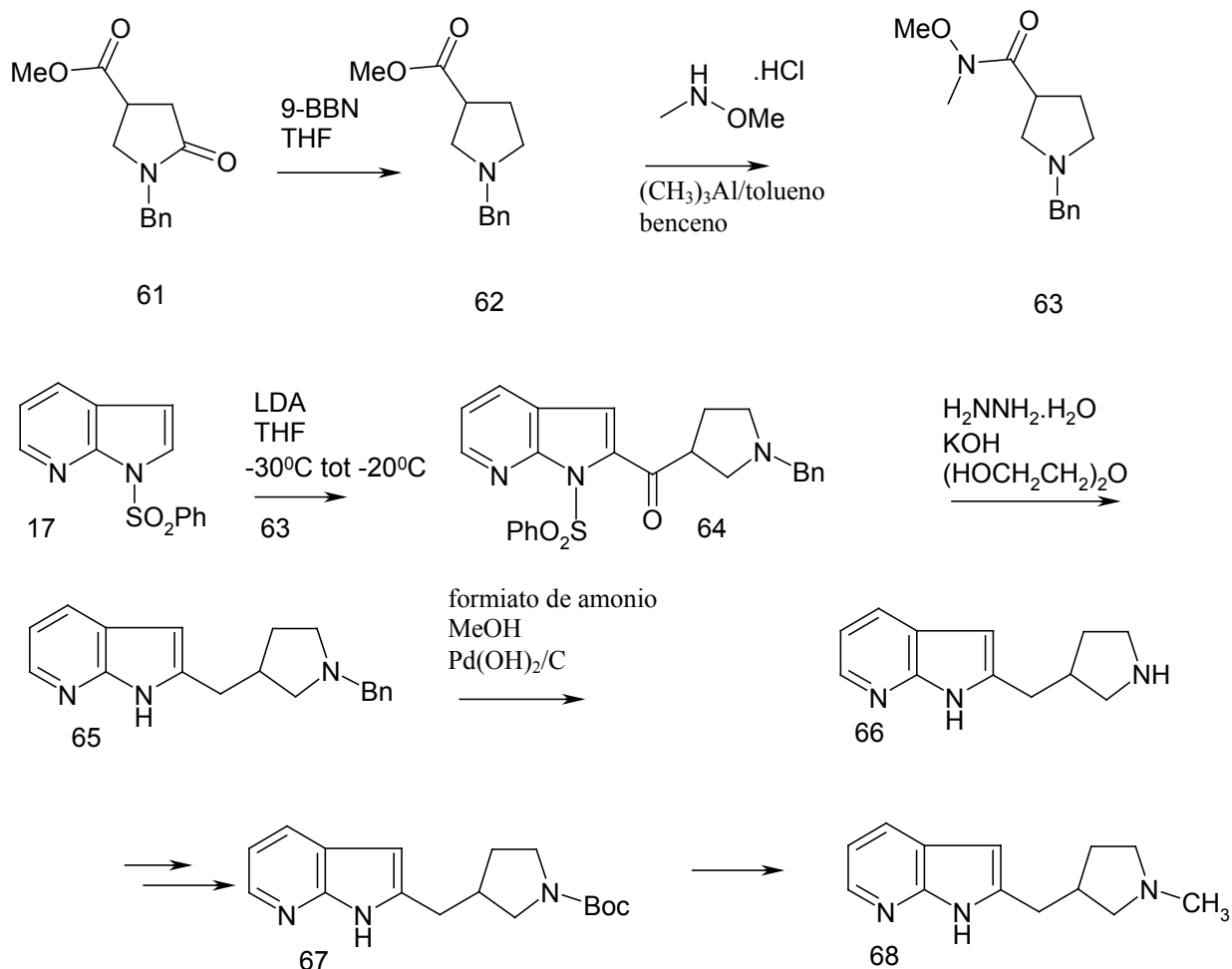
5 La 2,6-difluoropiridina (54) comercialmente disponible se convirtió en 2-amino-6-flúor-piridina (55, Tetrahedron, 2002). Se examinaron diferentes grupos DMG (por ejemplo el grupo 2,2-dimetil-propanamida, (Heterocycles, 1999; WO 2003/053970). Se encontró, sin embargo, que un carbamato como DMG (Chem. Pharm. Bull., 1987) es esencial para la iodación selectiva del compuesto 56 para generar el compuesto 57, éster etílico del ácido (6-flúor-3-iodo-piridin-2-il)-carbámico.

La reacción de Sonogashira subsiguiente, seguida del cierre de anillo en presencia de ioduro de Cu(I) (Synthesis, 2005¹) proporcionó el compuesto 59. La escisión del carbamato en N_1 genera 6-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (44).

10 La síntesis de los compuestos 47 A/B se ilustra en el esquema 6 de acuerdo con el procedimiento ilustrado por el esquema 5.

Otra ilustración de compuestos de la presente invención de fórmula I se muestra en el esquema 8.

Esquema 8

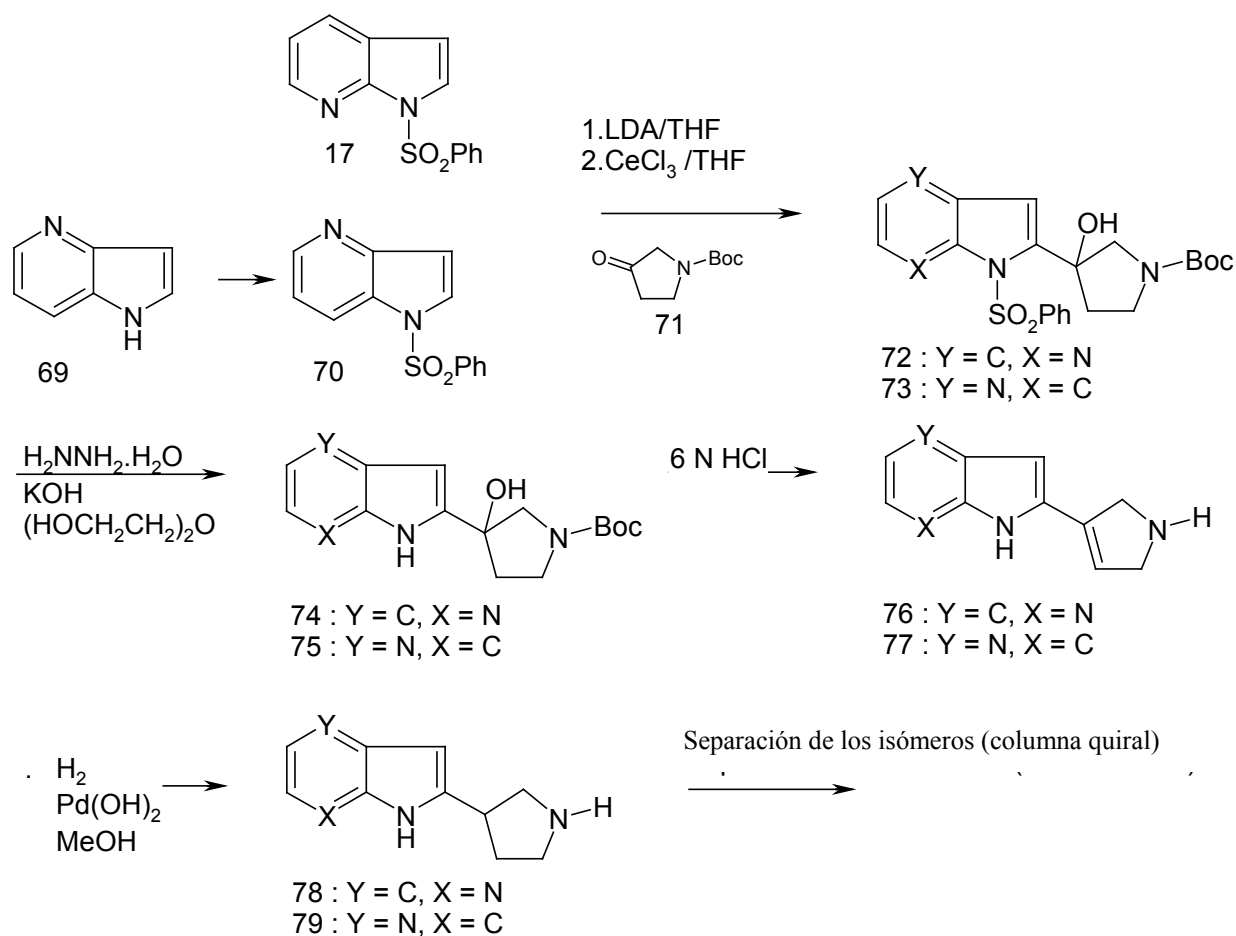


5 La suavidad y selectividad de 9-BBN se demuestra por su capacidad de reducir selectivamente el grupo funcional lactama de la lactama terciaria 61 comercialmente disponible (Tetrahedron Letters, 1999) para formar la amina cíclica 62, la que se convirtió a la amida de Weinreb 63 (Tetrahedron Letters, 1997). Con referencia al esquema 5, el 2-litioderivado de 17 se hizo reaccionar con la amida de Weinreb 63 para generar el compuesto 64. En el método general para realizar la reacción con el 2-litioderivado 17 y el electrófilo apropiado (ver los esquemas precedentes), las condiciones óptimas son una temperatura desde aproximadamente $-50^\circ C$ a $-10^\circ C$, preferentemente de $-30^\circ C$ a $-20^\circ C$ durante aproximadamente 2 horas.

10 El compuesto 64 se somete a una reducción de Huang-Minlon con la escisión concomitante del grupo N_1 -fenilsulfonilo para generar el compuesto 65. La escisión reductora subsiguiente del grupo bencilo puede lograrse bajo las condiciones descritas previamente (esquema 4) para generar 2-pirrolidin-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (66)

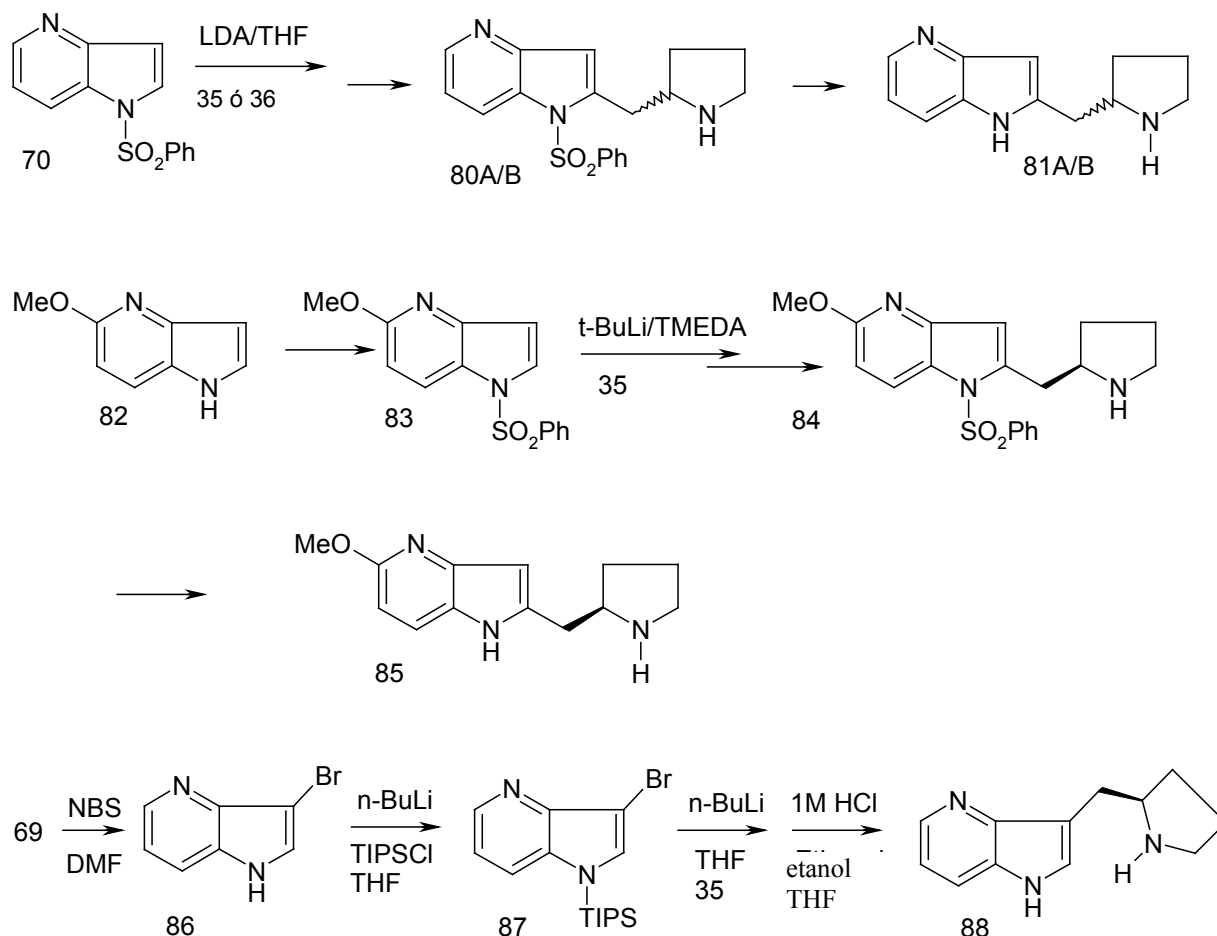
La conversión de 66 a 67, utilizando la metodología descrita en el esquema 4 y la reducción subsiguiente proporcionan el compuesto 68.

Esquema 9



En aún otro ejemplo del procedimiento general (esquema 9), el 2-litoderivado de 17 (ó 70) se hace reaccionar con cloruro de Ce(III) (J. Med. Chem., 2002) y se atrapa subsiguientemente con el éster terc-butílico del ácido 3-oxopirrolidin-1-carboxílico (71) para proporcionar los alcoholes terciarios correspondientes (72, 73). Haciendo referencia al esquema 5, la escisión en N1 del grupo fenilsulfonilo genera los compuestos 74, 75. La separación del grupo protector N-t-Boc catalizada por medio ácido (preferentemente HCl 6 M) y la deshidratación subsiguiente generan los compuestos 76, 77, que se redujeron a 2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (78) y 2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (79) deseadas. La separación de los isómeros podría lograrse utilizando una columna quiral. Para la preparación de 83 (esquema 10, European Journal of Medicinal Chemistry, 2004).

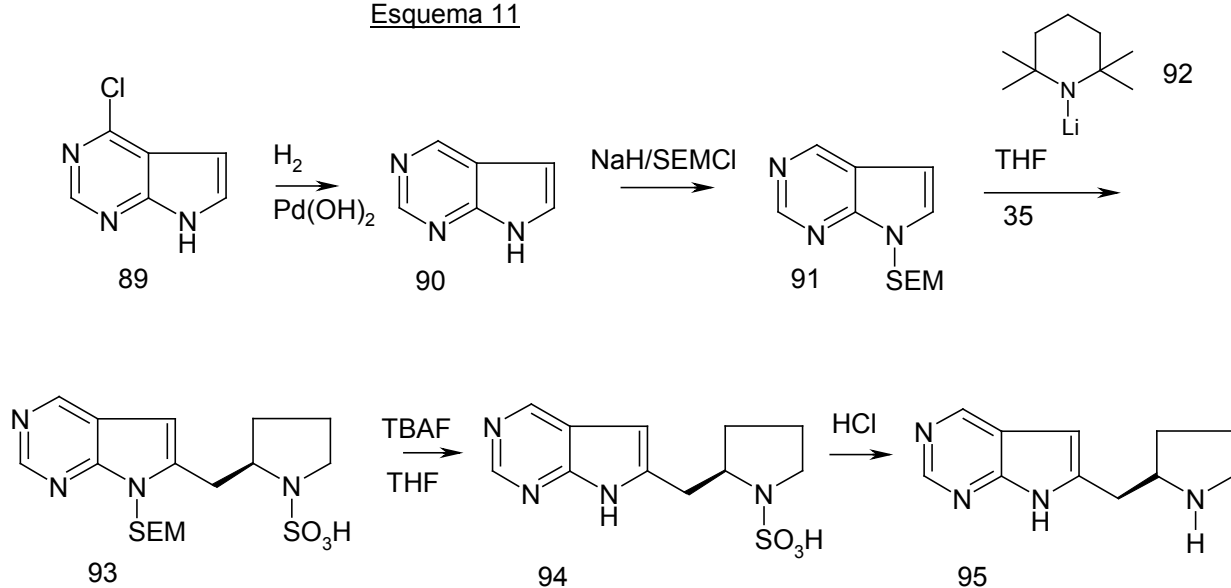
Esquema 10



El 2-litioderivado de 70 y/o 83 (obtenido preferentemente con t-BuLi/TMEDA en THF) se hace reaccionar con 35 ó 36 para proporcionar los compuestos correspondientes 80 A/B y 84. La conversión de 80 A/B y 84 a 81 A/B y 85 podría realizarse utilizando la metodología descrita en el esquema 5. La bromación en la posición 3 de los diferentes azaindoles isoméricos puede lograrse mediante métodos conocidos (Heterocycles, 1999, 2000; Tetrahedron Letters, 1969; WO2004/078757). Se encontró sorprendentemente, que las condiciones preferidas fueron NBS/DMF, permitiendo que la bromación (de 69 a 86) se produzca con un rendimiento casi cuantitativo. La selección apropiada del grupo protector, en particular el grupo triisopropilsililo (TIPS), permite el intercambio del 3-bromoderivado por el 3-litioderivado de 87, el que subsiguientemente se atrapó con el (R)- sulfamidato (compuesto 35). La separación en medio ácido del TIPS seguido de la hidrólisis del grupo sulfonato (haciendo referencia al esquema 5) genera la (R)-3-pirolidin-2il-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (88) deseada.

Otra ilustración de los compuestos de la presente invención de fórmula I se muestra en el esquema 11. La 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (89) se convierte reductoramente en 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (90). El grupo 2-(trimetilsilil)etoxi-metilo como DMG en la posición 1 de los derivados de indol posibilita la litación de la posición 2 (Helvetica Chimica Acta, 1993).

Esquema 11



Utilizando esta metodología bien conocida, el 2-litioderivado de 91 se atrapó con (por ejemplo) el compuesto 35. Para evitar los problemas asociados con el uso de alquil-litios o litio-dialquilamidas, la selección apropiada fue litio-tetrametilpiperidina (92). De este modo, el 2-litioderivado de 91 se hizo reaccionar con (R)- sulfamidato (35) para generar el compuesto 93, con la separación subsiguiente del grupo protector SEM (94).

La hidrólisis del grupo sulfonato bajo condiciones estándar, según lo arriba descrito, proporciona la (R)-6-pirrolidin-2-ilmetil-7-H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (95) deseada.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado, por ejemplo un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

EJEMPLO 3: SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

Los compuestos específicos cuya síntesis se describe a continuación tienen la intención de ilustrar la invención adicionalmente con mayor detalle, y por lo tanto no debe considerarse que restringen el alcance de la invención de cualquier modo. Otras realizaciones de la invención serán aparentes para los expertos en la materia a partir de la descripción de la memoria descriptiva y la práctica de la invención descrita en ésta. Por lo tanto, la memoria descriptiva y los ejemplos deben ser considerados solamente a modo de ejemplo.

1-bencil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-3-ol. (compuesto 3)

Una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (9,5 g, 179 mmol) se añadió lentamente a 150 ml de EtOH (0°C). Esta disolución se añadió a 7-azaindol (5,3 g, 44,9 mmol) y 11,25 g (44,9 mmol) de 1-bencil-piperidin-3-ona (como sal de HCl). La mezcla resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó tres veces con disolución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de éter dietílico / acetato de etilo (1:1 hasta acetato de etilo puro)) para proporcionar el compuesto 3 en forma de un aceite (10,3 g, 74,7%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,0 (bs, 1H), 8,27 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 6H), 7,03 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 3,96-3,88 (bs, 1H), 3,60 (dd, J gem = 13 Hz, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,39 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,16-1,96 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H). (TLC EtOAc Rf 0,09).

3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-3-ol. (compuesto 4)

El compuesto 3 (2,4 g, 7,8 mmol), 1,5 g de formiato de amonio (23,8 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (240 mg) se combinaron en MeOH (50 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se redisolvió en MeOH. La filtración sobre 25 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1N) proporcionó el compuesto del título (1,5 g, 6,9 mmol, 88%) en forma de un material amorfo.

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,3 (bs, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,0-6,95 (m, 1H), 3,0-2,89 (m, 2H), 2,85 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,6-2,51 (m, 1H), 2,06-1,8 (m, 3H), 1,5-1,42 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3 Rf 0,16)). 3-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. (compuesto 5)

10 ml de cloruro de acetilo se añadieron lentamente a 200 ml de EtOH (-10°C). Después de 15 minutos, esta disolución se añadió al compuesto 4 (5g, 16,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora.

La mezcla se enfrió, se concentró y se redisolvió en MeOH. La filtración sobre 25 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N) proporcionó el compuesto del título (1,43 g, 7,18 mmol, 44,1 %) en forma de un material amorfo.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,4-10,8 (bs, 1H), 8,32 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,2 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8 Hz, J = 5 Hz, 1H), 6,32-6,27 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3 Rf 0,25).

3-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. (compuesto 6)

10 ml de cloruro de acetilo se añadieron lentamente a 200 ml de MeOH (-10°C). Después de 15 minutos, esta disolución se añadió al compuesto 5 (1,43g, 7,18 mmol) y a Pd(OH)₂/C al 20 % (130 mg). La mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. Una filtración subsiguiente sobre SCX-2, seguida de cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (97/3) proporcionó el compuesto 6 (0,81 g, 4,02 mmol, 55%) que se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recristalización a partir de EtOH / acetato de etilo proporcionó un sólido (base libre / ácido fumárico (2:1)), p.f. > 225°C (descomposición).

15 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : δ 8,04 (bd, J = 5 Hz, 1H), 7,93 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,01 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,0-1,87 (m, 2H), 1,8-1,54 (m, 2H).

Ester terc-butílico del ácido 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (compuesto 9)

20 El compuesto 6 (0,3 g, 1,5 mmol), 1,0 g de dicarbonato de di-t-butilo (4,58 mmol) y 0,5 ml de trietilamina se combinaron en diclorometano (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto 8 en forma de un residuo aceitoso, que se utilizó en la próxima etapa (sin necesitar purificación adicional). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,5 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,98-7,91 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 4,48-4,04 (m, 2H), 2,97-2,75 (m, 3H), 2,2-2,14 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,67 (s, 9H), 1,49 (s, 9H). (TLC éter dietílico Rf 0,39). Este material (8) se disolvió en 10 ml de MeOH y 3 ml de NaOH 2 N. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente.

25 Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó tres veces con disolución de NaOH 2 N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico) para proporcionar el compuesto 9 en forma de un aceite (0,25 g, 0,83 mmol, 55% (total)).

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,8 (bs, 1H), 8,3 (bd, J = 5 Hz, 1H), 8,04-7,98 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,07 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 4,45-4,02 (m, 2H), 3,04-2,76 (m, 3H), 2,2-2,14 (m, 1H), 1,83-1,60 (m, 3H), 1,49 (s, 9H). (TLC éter dietílico Rf 0,13).

Ester terc-butílico del ácido 3-(7-oxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (compuesto 10 A)

35 El compuesto 9 (0,23g, 0,76 mmol) y 0,23 g de ácido meta-clorobenzoico (1,4 eq., 1,07 mmol) se combinaron en dimetoxietano (10 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo seguido de acetato de etilo / MeOH / trietilamina (90/10/1) para proporcionar el compuesto 10 A (amorfo, 0,23 g, 0,72 mmol, 95%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,2 (bd, J = 5 Hz, 1H), 7,8-7,5 (bs, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 4,44-4,02 (m, 2H), 2,99-2,78 (m, 3H), 2,2-2,12 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

3-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina.-7-óxido. (compuesto 10 B)

40 0,4 ml de cloruro de acetilo se añadieron lentamente a 10 ml de EtOH (-10°C). Después de 15 minutos, esta disolución en HCl/EtOH se añadió al compuesto 10A (0,27 g, 0,85 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró parcialmente, se añadió acetato de etilo y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico. Se obtuvo el compuesto del título (10B, como sal con HCl) en forma de un sólido (220 mg, 100%). P.f. > 145°C (descomposición).

45 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : δ N₁-H fue invisible, 8,21-8,18 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,25-7,0 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H).

6-Cloro-3-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. (compuesto 13)

50 El compuesto 10A (0,22g, 0,69 mmol) y 0,15 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (0,72 mmol) se combinaron en 10ml de THF. A esta disolución se añadieron 0,14 ml (1,8 mmol) de cloroformiato de metilo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo, se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5% seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico / PA : 1/1) proporcionó el compuesto 11 en forma de un aceite (0,16g, 58,6%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,84 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8, 1H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,14-2,84 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,49 (s, 9H). (TLC éter dietílico / PE (1/1) Rf 0,19).

5 El compuesto 11 (0,16 g) se disolvió en 25 ml de MeOH que contienen 3 ml de NaOH 2 N y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano, se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5% seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto 12 (0,13 g, 95%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,91 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,02-2,75 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,49 (s, 9H). (TLC éter dietílico / PE (1/1) Rf 0,17).

10 0,2 ml de cloruro de acetilo se añadieron lentamente a 10 ml de EtOH (-10°C). Después de 15 minutos, esta disolución se añadió al compuesto 12 (0,13 g, 0,39 mmol) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió y se concentró parcialmente, se añadió acetato de etilo y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico.

15 Se obtuvo el compuesto del título, 6-cloro-3-piperidin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridina 13 en forma de un sólido (80 mg, 76%). P.f. > 279°C (descomposición).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : δ 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,84-1,60 (m, 2H).

3-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. (comp.16)

20 Una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (4 g, 75 mmol) se añadió lentamente a 75 ml de EtOH (0°C). Esta disolución se añadió a 7-azaindol (2 g, 16,9 mmol) y 3,4 g (21 mmol) de 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona (14) (como sal de HCl). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 60°C. Se dejó que la disolución llegara a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 0,5 ml de H₂O y 25 g de SiO₂ y subsiguientemente se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano / MeOH / NH₃/MeOH 7 N (960/35/5 a 910/100/10)) para proporcionar el compuesto 15 en forma de un sólido (2,5 g, 69%). P.f. 180°C.

25 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,8 (bs, 1H), 8,24 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H).

30 El compuesto 15 (1,9 g, 7,11 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (190 mg) se combinaron en MeOH (100ml). La mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 72 horas. La mezcla se filtró y se concentró sobre 25 g de SiO₂. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano / MeOH / NH₃/MeOH 7 N (960/35/5 a 910/100/10)) para proporcionar el compuesto 16 en forma de un sólido (1,55 g, 57%). P.f. 180°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,35 (bs, 1H), 8,17 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,22-2,95 (m, 1H), 3,0-2,83 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 3H), 1,35-1,24 (m, 1H).

35 3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol. (comp.18)

40 LDA (2,0 M en THF/heptano) (5,5 ml, 11 mmol) se añadió a 100 ml de THF anhidro a -10°C bajo N₂. Se añadió de a gotas una disolución de THF anhidro (10 ml) que contiene compuesto 17 (Tetrahedron, 1997) (2,58 g, 10 mmol). Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -10°C - 0°C. Luego, la temperatura se bajó a -70°C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 14 (1,25 g, 10 mmol) en 10 ml de THF. La base libre de la sal con HCl de la 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona (14) comercialmente disponible se obtuvo después de la filtración sobre SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N) y evaporación subsiguiente. Después de la adición de 14, la temperatura se elevó a -30°C-25°C y la disolución resultante se agitó durante 60 minutos. Se dejó que la disolución llegara a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 5 ml de H₂O y 50 g de SiO₂ y subsiguientemente se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano / MeOH / NH₃/MeOH 7 N (960/35/5)) para proporcionar el compuesto 18 en forma de un aceite (1,4 g, 37%).

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,60-7,38 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,10-4,85 (bs, 1H), 3,20-2,74 (m, 6H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,74-1,44 (m, 2H). (TLC diclorometano / MeOH / NH₃/MeOH 7 N (960/35/5)) Rf 0,33).

50

3-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. (comp.21)

El compuesto 18 (2,4 g, 6,26 mmol) y 31 ml de NaOH 2N se combinaron en EtOH (310 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. Al residuo se añadieron 50 g de SiO₂ y 100 ml de MeOH. Esta

mezcla se concentró a vacío y subsiguientemente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano / MeOH / NH₃/MeOH 7 N (960/35/5)) para proporcionar el compuesto 20 en forma de un aceite (0,54 g, 38,3%).

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 11,3 (bs, 1H), 8,33 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,52 (bs, 1H), 3,25-2,65 (m, 5H), 1,95-1,40 (m, 4H) (TLC diclorometano/MeOH/NH₃/MeOH 7N (960/35/5)) Rf 0,20).

El segundo compuesto obtenido durante esta cromatografía (19) se obtuvo en forma de un sólido (0,71 g, 46,6%). P.f. 272° C.

10 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,38 (s, 1H), 8,17 dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,87 ((dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,32-5,28 (bs, 1H), 3,5-3,43 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,84-2,64 (m, 3H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 1H). (TLC diclorometano / MeOH / NH₃/MeOH 7 N (960/35/5)) Rf 0,09).

15 El compuesto 20 (0,54 g, 2,4 mmol), 0,76 g de formiato de amonio (12 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (54 mg) se combinaron en MeOH (50 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se redisolvió en MeOH, seguido de la filtración subsiguiente sobre 5 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1N). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/MeOH/NH₃/MeOH 7N (960/35/5)) proporcionó el compuesto 21 en forma de un sólido (0,25 g, 46%). P.f. 190° C.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,65 (bs, 1H), 8,21 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H).

20 1-bencil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-piperidin-3-ol. (compuesto 23)

25 LDA (2,0 M en THF/heptano) (28 ml, 56 mmol) se añadió a 200 ml de THF anhidro a -10°C bajo N₂. Se añadió de a gotas una disolución de THF anhidro (20 ml) que contiene compuesto 17 (14,54 g, 56 mmol). Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -10°C – 0°C. Luego, la temperatura se bajó a -70° C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 2 (11,5 g, 60,8 mmol) en 25 ml de THF (10 minutos). La base libre de la sal con HCl de la 1-bencil-piperidin-3-ona (2) comercialmente disponible se obtuvo después de la filtración sobre SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N) y evaporación subsiguiente. Después de la adición de 2, la temperatura se elevó a -35°C, -30°C y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se vertió en una disolución de NH₄Cl (10 g/50 ml de H₂O). Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de éter dietílico/PA 1:2 hasta éter dietílico puro) para proporcionar el compuesto 22 en forma de un aceite (5,8 g, 23%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,41-7,24 (m, 7H), 7,09 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,97-4,86 (bs, 1H), 3,69 y 3,59 (2xd, J gem = 13 Hz, 2H), 3,12-2,87 (m, 2H), 2,58-2,38 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 2H). (TLC éter dietílico Rf 0,2).

35 El compuesto 22 (1,49 g, 3,3 mmol) y 31 ml de NaOH 2N se combinaron en MeOH (31 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (23) en forma de un sólido. Recristalización a partir de acetato de etilo / éter diisopropílico. Rendimiento: 0,68 g, 66,5%. P.f. 122- 126°C.

40 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,9 (bs, 1H), 8,26 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H) 7,02 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,98-3,86 (bs, 1H), 3,59 (dd, J gem = 13 Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,25-1,95 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H) (TLC éter dietílico Rf 0,2).

3-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-piperidin-3-ol. (compuesto 24)

45 El compuesto 23 (3,07 g, 10 mmol), 3,5 g de formiato de amonio (58,3 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (340 mg) se combinaron en MeOH (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se redisolvió en MeOH. La filtración sobre 40 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1N) y la purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (90/3)) proporcionaron el compuesto del título 24 (amorfo, 1,73 g, 80%).

50 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,4 (bs, 1H), 8,15 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8 Hz, J = 5 Hz, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,24-5,0 (bs, 1H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3 Rf 0,26).

2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 26)

El compuesto 24 (1,73 g, 7,97 mmol) disuelto en 75 ml de HCl 6N se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. La cristalización a partir de acetato de etilo / EtOH proporcionó el compuesto 25 (1,99 g,

92% (como sal di-HCl)). P.f. >275°C (descomposición).

¹H- NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 12,75 (bs, 1H), 8,33 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J =8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J =8 Hz, J = 5 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,42 (bs, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,25).

5 El compuesto 25 (1,71 g, 6,3 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (210 mg) se combinaron en 100 ml de MeOH y se hidrogenaron a 50 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. Una filtración subsiguiente sobre 30 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N) proporcionó el compuesto del título 26 (1,06g, 84%) que se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recristalización a partir de EtOH / acetato de etilo proporcionó un sólido (base libre / ácido fumárico (1:1)), P.f. > 211°C (descomposición).

10 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 12,75 (bs, 1H), 8,33 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J =8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J =8 Hz, J = 5 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,42 (bs, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,14).

15 Se consiguió la separación de los isómeros enantiopuros utilizando una columna quiral (Chiralpak AD 20µm, 250 x 4,6, MeOH/EtOH 1/1, 2 ml/min, δ = 220 nm, Rt : 5,6 min (26A), ([α]_D²⁵ +4 (c 1, tolueno) y Rt : 8,3 min (26B), ([α]_D²⁵ -4 (c 1, tolueno).

Ester terc-butílico del ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (compuesto 27)

El compuesto 26 (8,3 g, 41,29 mmol) se convirtió al compuesto del título (27) mediante el método descrito para el compuesto 9. Rendimiento: 10,9 g (36,21 mmol, 87,7%). P.f. 144-145°C. (TLC éter dietílico Rf 0,20).

2-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-Pirrolo[2,3-b]piridina. (compuesto 28)

20 El compuesto 27 (0,54 g, 1,8 mmol) se disolvió en 5 ml de THF anhidro. La disolución resultante se añadió lentamente a una disolución agitada de LiAlH₄ (0,2 g, 5,2 mmol) en 25 ml de THF anhidro (60°C bajo N₂). Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla se enfrió. A la mezcla resultante se añadieron subsiguientemente 0,2 ml de H₂O, 0,4 ml de NaOH 2N y 0,2 ml de H₂O y se calentó a 60°C bajo N₂. La mezcla se enfrió, se filtró, y se lavó con MeOH, seguido de la filtración subsiguiente sobre 5 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (97/3)) proporcionó el compuesto del título 28 en forma de un sólido (0,32g, 83%), que se hizo reaccionar con un equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recristalización a partir de EtOH / acetato de etilo proporcionó un sólido (0,47 g, base libre/ácido fumárico (1:1)), p.f. > 218°C (descomposición).

30 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,58 (bs, 1H), 8,13 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,20 (bs, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H).

2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.-7-óxido (compuesto 29B)

35 El compuesto 27 (5,95 g, 19,7 mmol) y 5 g de ácido meta-clorobenzoico (23,2 mmol) se combinaron en dimetoxietano (60 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se concentró sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / MeOH / trietilamina (90/10/1) para proporcionar el compuesto 29 A (amorfo, 5,48 g, 87,5%). LCMS; Rt: 1,50 min, ([M+H]⁺ = 318), (TLC MeOH / acetato de etilo/trietilamina (10/90/1) Rf 0.46).

40 El compuesto 29 A (0,44 g, 1,38 mmol) se convirtió al compuesto del título (29B) mediante el método descrito para el compuesto 10B. Se obtuvo el compuesto del título (29B, como sal con HCl) en forma de un sólido (0,33 g, 95%). P.f.> 245°C (descomposición). LCMS; Rt : 0,63 min, ([M+H]⁺ = 218),

¹H- NMR (400 MHz, D₂O) : δ N₁-H era invisible, 8,20-8,16 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,25-7,20 (m,1H), 6,53 (bs, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,10 (bt, J = 10 Hz, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 2H).

45 6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 32) y 4-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 33)

50 El compuesto 29A (4,87 g, 15,36 mmol) y 3,4 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (16,30 mmol) se combinaron en 100 ml de THF. A esta disolución se añadieron 3,2 ml (41,4 mmol) de cloroformiato de metilo y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con disolución de NaHCO₃ al 5% seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico/PA:1/2, seguido de éter) proporcionó el compuesto 30A (amorfo, 2,08 g, 34,4%). (TLC éter dietílico/PE (1/1) Rf 0,17). El segundo compuesto obtenido durante esta cromatografía (31 A) se obtuvo en forma de un aceite (2,7 g, 44,6 %) (TLC éter dietílico/PE (1/1) Rf 0,08).

5 La escisión básica del grupo N₁-carbamato se realizó según el método descrito para el compuesto 12. Así, el compuesto 30 A (2,08 g, 5,29 mmol) se disolvió en 75 ml de MeOH que contiene 20 ml de NaOH 2N y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en diclorometano, se lavó con disolución de NaHCO₃ al 5% seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico / PE : 1/1) proporcionó el compuesto 30B (amorfo, 1,74 g, 98%). (TLC éter dietílico / PE (1/1) Rf 0,21). LCMS; Rt : 2,33 min, ([M+H]⁺ = 336).

10 El compuesto 31 A (0,35 g, 0,89 mmol) se disolvió en 8 ml de MeOH que contienen 2 ml de NaOH 2 N y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en diclorometano, se lavó con disolución de NaHCO₃ al 5% seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación repetida mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico/PE:1/1) proporcionó el compuesto 31B (amorfo, 0,1 g, 33%). (TLC éter dietílico Rf 0,3). LCMS; Rt : 2,27 min, ([M+H]⁺ = 336).

15 2 ml de cloruro de acetilo se añadieron lentamente a 40 ml de EtOH (-10°C). Después de 15 minutos, esta disolución se añadió al compuesto 30B (1,67 g, 5 mmol) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió y se concentró parcialmente, se añadió acetato de etilo y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico.

Se obtuvo el compuesto del título, 6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 32 (como sal con HCl) en forma de un sólido (1,29 g, 100%). P.f. > 290°C (descomposición).

20 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 12,0 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 1H).

Se logró la separación de los isómeros enantiopuros utilizando una columna quiral (Chiralpak AD-H 5μm, 250 x 4,6, EtOH al 100% + 0,1% de dietilamina, 0,5 ml/min, δ = 220 nm, Rt : 18,4 min (32A), ([α]_D²⁵ -10 (c 1, tolueno) y Rt : 25,2 min (32B), ([α]_D²⁵ +10 (c 1, tolueno).

25 Ambos isómeros se hicieron reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recrystalización a partir de EtOH / acetato de etilo proporcionó un sólido (base libre / ácido fumárico (1:1)), p.f. > 206°C (descomposición).

0,22 ml de cloruro de acetilo se añadieron lentamente a 5 ml de EtOH (-10°C). Después de 15 minutos, esta disolución se añadió al compuesto 31B (0,1 g, 0,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas.

30 La mezcla se enfrió y se concentró parcialmente, se añadió acetato de etilo y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto 33: 4-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (como sal con HCl), (52 mg, 64%). P.f. > 250°C (descomposición).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : δ N1-H fue invisible, 8,30 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (bd, J = 8 Hz, 1H), 6,63 (bs, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,0-2,90 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 2H).

35 (R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 39A) y (S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. (compuesto 39 B)

40 A una disolución de THF anhidro (75 ml) que contiene compuesto 17 (6,2 g, 24 mmol) se añadieron de a gotas 12 ml (24 mmol) de LDA (2,0 M en THF/heptano) a -10°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -10°C - 0°C. Luego, la temperatura se bajó a -70° C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 35 (4 g, 24,5 mmol) en 25 ml de THF (10 minutos). Después de la adición de 35, la temperatura se elevó a -20°C y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas.

45 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 40 ml de HCl 1 N, 40 ml de EtOH y 40 ml de THF. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina 97/3) proporcionó el compuesto 38 A (amorfo, 3,63 g, 44%).

50 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (bd, J = 5 Hz, 1H), 8,09 (bd, J = 8 Hz, 2H), 7,67 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3 Rf 0,18). LCMS; Rt: 1,27 min, ([M+H]⁺ = 342).

El compuesto 38 A (3,63 g, 10,6 mmol), 11 g de KOH y 22 ml de hidrazina monohidratada se combinaron en 2-(2-hidroxi-etoxi)-etanol (100 ml) y se agitaron durante 1 hora a 100°C. A la mezcla de reacción enfriada se añadió acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se disolvió en MeOH y se filtró sobre 40 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N) La

purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina 98/2)) proporcionó el compuesto del título 39 A, LCMS; Rt : 0,91 min, ([M+H]⁺ = 202), (amorfo, 1,42 g, 66%) $[\alpha]_D^{25}$ -50 (c 1, tolueno), que se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recristalización a partir de EtOH / acetato de etilo proporcionó un sólido (base libre / ácido fumárico (1:1)), p.f. >163°C (descomposición).

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,7 (bs, 1H), 8,13 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,0 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,26-3,04 (m, 4H), 2,09-1,80 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 1H).

La (S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 39B) se obtuvo utilizando la metodología descrita para el compuesto 39 A, usando el sulfamidato 36. ($[\alpha]_D^{25}$ +50 (c 1, tolueno).

- 10 (R)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 41A) y (S)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 41 B)

El compuesto 38 A (0,39 g, 1,14 mmol), 0,5 g de NaBH(OAc)₃ y 0,2 ml de formaldehído (37)% se combinaron en dicloroetano (15ml) y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La masa de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío, lo que proporcionó 40 A (amorfo, 0,40 g, 98%).

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,56-7,41 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,95-1,50 (m, 4H).

- 20 El compuesto 40 A (0,4 g, 11,2 mmol), 1,1 g de KOH y 2,2 ml de hidrazina monohidratada se combinaron en 2-(2-hidroxietoxi)-etanol (10 ml) y se agitaron durante 1 hora a 100°C. A la mezcla de reacción enfriada se añadió acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se disolvió en MeOH y se filtró sobre 40 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N). La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina 99/1)) proporcionó el compuesto del título 41 A (sólido, 0,19 g, 76 %). ($[\alpha]_D^{25}$ +44 (c 1, tolueno).

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,4 (bs, 1H), 8,18 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,18 (bs, 1H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,69-1,43 (m, 3H).

La (S)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se obtuvo utilizando la metodología descrita para el compuesto 41 A. ($[\alpha]_D^{25}$ -42 (c 1, tolueno). P.f: 130-131°C.

- 30 (R)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 45A) y (S)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 45 B)

6-cloro-7-azaindol (9,3 g, 61,1 mmol), preparado según lo descrito (Synthesis, 1992), se disolvió en 100 ml de THF anhidro bajo N₂. A 0°C, se añadió una dispersión al 60% de 3,5 g de NaH (65,9 mmol) en aceite mineral. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió (0°C) y se añadieron 8,7 ml (67,2 mmol) de cloruro de bencensulfonilo disueltos en 20 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó tres veces con disolución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico / gradiente PE (desde 1:4 hasta éter dietílico puro) para proporcionar 1-bencensulfonil-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (amorfo, 14,4 g, 80,7%) (TLC éter dietílico / PE (1/1) R_f 0,37). LCMS; Rt : 1,98 min, ([M+H]⁺ = 293),

- 35 A una disolución de THF anhidro (100 ml) que contiene el compuesto 1-bencensulfonil-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,52 g, 8,6 mmol) se añadieron de a gotas 4,3 ml (24 mmol) de LDA (2,0 M en THF/heptano) a -78°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 60 minutos a -78°C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 35 (1,4 g, 8,6 mmol) en 10 ml de THF (5 minutos). Después de la adición de 35, la temperatura se elevó a -20°C y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas.

- 45 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 40 ml de HCl 1 N, 40 ml de EtOH y 40 ml de THF. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina 98/2) proporcionó (R)-1-bencensulfonil-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (amorfo, 1,01 g, 31%) (TLC MeOH/trietilamina 98/2 R_f 0, 32).

- 55 La (R)-1-bencensulfonil-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,01 g, 2,69 mmol), 20 ml de NaOH 2N y 30 ml de isopropanol se combinaron y se agitaron durante 3 horas a 100°C. A la mezcla de reacción enfriada se añadió acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se disolvió en MeOH y se filtró sobre 10 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1

N). La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (98/2)) proporcionó el compuesto del título 45 A (sólido, 366 mg, 58%). ($[\alpha]_D^{25}$ -48 (c 1, tolueno).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11,0-10,0 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 1H).

- 5 El compuesto 45 A se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recristalización a partir de EtOH / acetato de etilo proporcionó un sólido (base libre/ácido fumárico (2:1)), P.f. > 222°C (descomposición).

- 10 La (S)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 45B) se obtuvo (a partir de 36) utilizando la metodología descrita para el compuesto 45 A. ($[\alpha]_D^{25}$ +44 (c 1, tolueno). El compuesto 45 B se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en EtOH y se concentró. La recristalización a partir de EtOH/acetato de etilo proporcionó un sólido (base libre/ácido fumárico (1:1)), p.f. 189-190°C.

(R)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 46A) y (S)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 46 B)

- 15 6-bromo-7-azaindol (4,65 g, 23,6 mmol), preparado según lo descrito (Synthesis, 1992), se convirtió en 1-bencensulfonil-6-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita precedentemente (sólido, p.f. 121-124°C). (7,57 g, 95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28-8,22 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 5H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 4 Hz, 1H). (TLC éter dietílico Rf 0,55).

- 20 La 1-bencensulfonil-6-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,07 g, 6,1 mmol) se convirtió en (R)-1-bencensulfonil-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita previamente (amorfa, 1,24g, 48%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21-7,97 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 5H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,06-1,73 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3 Rf 0,22).

- 25 La (R)-1-bencensulfonil-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,24 g, 2,95 mmol), 30 ml de NaOH 2N y 50 ml de MeOH se combinaron y se agitaron durante 30 minutos a 60°C. A la mezcla de reacción enfriada se añadió acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con NaOH 2N, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se disolvió en MeOH y se filtró sobre 10 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH_3/MeOH 1 N). La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (97/3)) proporcionó el compuesto del título 46 A (amorfo, 630 mg, 76 %), ($[\alpha]_D^{25}$ -50 (c 1, tolueno), que se convirtió en su sal (base libre / ácido fumárico (1:1)).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_6DMSO): δ $\text{N}_1\text{-H}$ invisible, 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,27-3,05 (m, 4H), 2,09-1,80 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H).

- 35 La (S)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 46B) se obtuvo (a partir de 36) utilizando la metodología descrita para el compuesto 46 A. ($[\alpha]_D^{25}$ +50 (c 1, tolueno).

(R)-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 47A) y (S)-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 47 B)

- 40 El compuesto 55 (18 g, 161 mmol), 70 g de K_2CO_3 (506 mmol) y 15,4 ml (161 mmol) de cloroformiato de etilo se combinaron en CH_3CN (400 ml) y se agitaron durante 4 días a 40°C. La TLC mostró una conversión moderada. Se añadieron 15,4 ml adicionales de cloroformiato de etilo y se continuó con la agitación durante 2 días. La mezcla se enfrió. Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico / PE (1:3)) y se proporcionó el éster etílico del ácido (6-flúor-piridin-2il)-carbámico (56) (amorfo, 19,68 g, 66,5%).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,50-7,40 (bs, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 4,25 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 8 Hz, 3H). (TLC éter dietílico/PE (1/1) Rf 0,5).

- 50 28,6 ml (0,18 mmol) de TMEDA se añadieron a una disolución del compuesto 56 (13,41g, 72,9 mmol) disuelto en 300 ml de THF anhidro. La mezcla se enfrió a -78°C (bajo N_2). A la masa de reacción agitada se añadieron 76 ml (n-BuLi 2,5 M) y la mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C. Después de la adición de I_2 (48 g, 0,17 mol), la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. La mezcla de reacción se apagó subsiguientemente con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico/PE 1/3 a 1/1) y se proporcionó el éster etílico del ácido (6-flúor-3-iodo-piridin-2il)-carbámico (57) (amorfo, 15,86 g, 70%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (bt, J = 8 Hz, 1H), 7,24-7,14 (bs, 1H), 6,49 (dd, J = 8 Hz, 3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 8 Hz, 3H). (TLC éter dietílico/PE (1/1) Rf 0,27).

Una mezcla de compuesto 57 (4 g, 12,9 mmol), 3,3 ml (23,4 mmol) de TMSA (etinil-trimetilsilano), 246 mg (1,29 mmol) de yoduro de Cu(I), 454 mg (0,65 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ (454 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (6,3 ml) se agitó y se desgasificó (N₂). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 horas a 100°C (recipiente cerrado), se enfrió y se vertió en acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico / PE (1/3)) para proporcionar el éster etílico del ácido (6-flúor-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2il)-carbámico (58) (aceite, 1,5 g, 42%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (bt, J = 8 Hz, 1H), 7,68-7,60 (bs, 1H), 6,56 (dd, J = 8 Hz, 3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 8 Hz, 3H), 0,3 (s, 9H). (TLC éter dietílico/PE (1/1) Rf 0,39).

Una mezcla del compuesto 58 (6g, 21,4 mmol) y 8,2 g (43 mmol) de yoduro de Cu(I) se disolvió en 100 ml de DMF y se desgasificó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a 150°C (baño de aceite precalentado) durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El residuo se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico / PE (1/1)) proporcionó el compuesto 59 (amorfo, 2,58g, 12,4 mmol, 57,9%),

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (bt, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 8 Hz, 3H). (TLC éter dietílico / PE (1/1) Rf 0,42).

El compuesto 59 (2,58 g, 12,4 mmol) se disolvió en 50 ml de MeOH y 20 ml de NaOH 2 N. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 6-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6-flúor-7-azaindol, compuesto 44) en forma de un semisólido (1,68 g, 12,3 mmol, 99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,6 (bs, 1H), 7,95 (bt, J = 8 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H). (TLC éter dietílico/PE (1/1) Rf 0,34). LCMS; Rt : 1,39 min, ([M+H]⁺ = 137).

El 6-flúor-7-azaindol (compuesto 44, 1,72 g, 12,6 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de bencensulfonilo según lo descrito para la síntesis de 45 A/B para proporcionar 1-bencensulfonil-6-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 60), (sólido, 3,03 g, 86,6%), p.f. 130-132°C. (TLC éter dietílico / PE (1/1) Rf 0,29). LCMS; Rt : 1,79 min, ([M+H]⁺ = 277).

La 1-bencensulfonil-6-flúor-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,8 g, 2,9 mmol) se convirtió en (R)-1-bencensulfonil-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita para 45 A/B (amorfa, 0,31 g, 30%). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,28).

La (R)-1-bencensulfonil-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,26 g, 0,72 mmol) se convirtió en (R)-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 47A, 90 mg, 57%) utilizando las condiciones descritas para 45 A/B.

El compuesto del título 47 A (amorfo), $[\alpha]_D^{25} -38$ (c 1, tolueno), se convirtió en su sal (amorfa) (base libre/ácido fumárico (1:1)),

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 12,2-11,7 (bs, 1H), 8,0 (bt, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (bd, J = 8 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,26-3,03 (m, 4H), 2,10-1,79 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,22).

La (S)-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 47B) se obtuvo (a partir de 36) utilizando la metodología descrita para el compuesto 47 A. ($[\alpha]_D^{25} +38$ (c 1, tolueno).

(R)-6-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto 49)

(R)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (46A, 0,67g, 2,39mmol) se convirtió en la pirrolidina análoga a 48 (protegida con Boc) (amorfa, 0,72 g, total 79%), utilizando la metodología descrita para el compuesto 9.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,4 (bs, 1H), 7,66 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (bd, J = 8 Hz, 1H), 6,19 (bs, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,42-3,25 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,0-1,89 (m, 1H), 1,8-1,63 (m, 3H).

El compuesto 48 (0,34 g, 0,89 mmol) se disolvió en DMF y 2,5 ml de MeOH (bajo N₂). A esta mezcla se añadieron 1,6 g (29,6 mmol) de NaOMe y 0,25 g (1,74 mmol) de bromuro de Cu(I) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico) para proporcionar la pirrolidina (protegida con Boc) precursora de 49 en forma de un aceite (0,32 g, 56%). (TLC éter dietílico Rf 0,8).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,7 (bs, 1H), 7,68 (bd, J = 8 Hz, 1H), 6,52 (bd, J = 8 Hz, 1H), 6,1 (bs, 1H), 4,11-4,01

- (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,46-3,23 (m, 2H), 3,18-2,96 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), que se desprotegió (HCl/EtOH como se describe anteriormente) para generar el compuesto del título (49) como una sal de HCl (amorfa, higroscópica). Rendimiento 0,180 mg (80%), ($[\alpha]_D^{25}$ -12 (c 1, MeOH). LCMS; Rt : 1,17 min, ([M+H]⁺ = 232), El compuesto 49 (la base libre obtenida después de la filtración de la sal con HCl sobre SCX-2) se convirtió en su sal (utilizando la metodología descrita previamente) (base libre/ácido fumárico (1:1), amorfa),
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,61 (bs, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 1H).
- 10 (R)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 52A) y (S)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 52 B)
- 5-bromo-7-azaindol (5,19g, 26,3 mmol), comercialmente disponible, se convirtió en 1-bencensulfonil-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita para 45 A/B, sólido, p.f. 141-142°C. (6,9 g, 78%)
- 15 ¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 6,55 (d, J = 4 Hz, 1H). LCMS; Rt : 1,92 min, ([M+H]⁺ = 337).
- La 1-bencensulfonil-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5,52 g, 16,3 mmol) se convirtió en (R)-1-bencensulfonil-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita para 45 A/B (amorfa, 3,02 g, mezcla de compuestos que contienen aprox. 70% del regioisómero-C2 anticipado). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,3). LCMS; Rt : 1,44 min, ([M+H]⁺ = 420, 422).
- 20 La mezcla antes mencionada, que contiene (R)-1-bencensulfonil-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,02 g, aprox. 7,1 mmol), se convirtió en el compuesto del título 52 A utilizando la metodología descrita para 45 A/B (cromatografía ultrarrápida repetida), (amorfo, 0,5 g, aprox. 25%), que se convirtió en su sal (base libre / ácido fumárico (1:1)),
- 25 ¹H -NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ N₁-H invisible, 8,16 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,23-3,03 (m, 4H), 2,06-1,77 (m, 3H), 1,67-1,57 (m, 1H).
- La (S)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 52B) se obtuvo (a partir de 36) utilizando la metodología descrita para el compuesto 52 A. LCMS; Rt : 1,27 min, ([M+H]⁺ = 280), ($[\alpha]_D^{25}$ +38 (c 1, tolueno).
- (R)-5-metil -2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 53 A)
- 30 5-metil-7-azaindol (4,15 g, 31,4 mmol), se convirtió en 1-bencensulfonil-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita para 45 A/B, (amorfo, 7,07 g, 82%).
- 35 ¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (bd, J = 2 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,66 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,62 (bd, J = 2 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 3H), 6,51 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). (TLC éter dietílico Rf 0,52). LCMS; Rt : 1,75 min, ([M+H]⁺ = 273), La 1-bencensulfonil-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,15g, 11,5 mmol) se convirtió en (R)-1-bencensulfonil-5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina utilizando la metodología descrita para 45 A/B (amorfa, 7,04 g, 61%). LCMS; Rt: 1,41 min, ([M+H]⁺ = 356).
- 40 La (R)-1-bencensulfonil-5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,5 g, 4,22 mmol), 3,5 g de KOH y 1 ml de hidrazina monohidratada se combinaron en 2-(2-hidroxi-etoxi)-etanol (25 ml) y se agitaron durante 1 hora a 100°C. A la masa de reacción enfriada se añadió MeOH y la mezcla de reacción se filtró sobre 60 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N). La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (90/2)) proporcionó el compuesto del título 53 A (amorfo, 0,46 g, 50%), ($[\alpha]_D^{25}$ -10 (c 1, dioxano), que se hizo reaccionar con un equivalente de ácido fumárico en MeOH y se concentró para proporcionar el compuesto del título 53 A (amorfo) (base libre / ácido fumárico (1:1)).
- 45 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,6 (bs, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,63 (bs, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,26-3,03 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,07-1,81 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H).
- 50 2-pirrolidin-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 66).
- 8,83 g (91 mmol) de metoximetilamina (sal con HCl) se agitaron en 200 ml de benceno anhidro (0°C, bajo N₂). Se añadieron 46,2 ml de trimetilaluminio/tolueno (2,5M) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 0°C. Se añadió el compuesto 62 (6,73 g, 30,7 mmol) disuelto en 100 ml de benceno y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron subsiguientemente NaHCO₃ saturado (0°C) y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con una disolución al 5% de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH / acetato de etilo (1/9)) para proporcionar la metoximetilamida del ácido 1-bencil-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto 63, 6,76 g, 88,7%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,22 (m, 5H), 3,69-3,62 (m, 5H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,19-3,18 (2xs, 3H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H).

5 A una disolución de THF anhidro (75 ml) que contiene compuesto 17 (7,2 g, 27,1 mmol) se añadieron de a gotas 13,6 ml de LDA (2,0 M en THF/heptano) a -10°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -10°C – 0°C. Luego, la temperatura se bajó a -70° C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 63 (6,72 g, 27 mmol) en 25 ml de THF (10 minutos). Después de la adición de 63, la temperatura se elevó a -30°C (0,5 horas) y la disolución resultante se agitó durante 1 hora a -30°C. Luego, la mezcla se apagó con una disolución saturada de NH₄Cl a -30°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. 10 La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico seguido de acetato de etilo) proporcionó al compuesto 64 (amorfo, 5,38 g, 44,6%) LCMS ; Rt : 1,27 min, ([M+H]⁺ = 342).

15 El compuesto 64 (1,05 g, 2,35 mmol), 2 g de KOH y 3,56 ml de hidrazina monohidratada se combinaron en 2-(2-hidroxi-etoxi)-etanol (20 ml) y se agitaron durante 30 minutos a 100°C (bajo N₂), seguido subsiguientemente por agitación durante 45 minutos a 200°C. A la mezcla de reacción enfriada se añadió acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla se disolvió en MeOH y se filtró sobre 80 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N). La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH / acetato de etilo) proporcionó el compuesto 65 (amorfo, 0,6 g, 83%).

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,65 (bs, 1H), 8,20 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,02 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 3,63 (dd, J gem = 13 Hz, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,77-2,54 (m, 4H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H). LCMS; Rt : 1,46 min, ([M+H]⁺ = 292).

25 El compuesto 65 (0,52 g, 1,8 mmol), 0,3 g de formiato de amonio (4,7 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (50 mg) se combinaron en MeOH (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se disolvió en MeOH. La filtración subsiguiente sobre 25 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N) proporcionó el compuesto del título: 2-Pirrolidin-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 66, 0,34 g, 94%) que se hizo reaccionar con un equivalente de ácido fumárico en MeOH y se concentró para proporcionar el compuesto del título 66 (amorfo) (base libre/ácido fumárico (1:1)).

30 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,6 (bs, 1H), 8,11 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,5 (s, 2H), 6,21 (bs, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 3H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,08).

30 2-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 68).

El compuesto 66 (0,3 g, 1,49 mmol) se convirtió en el compuesto 67, utilizando la metodología descrita para el compuesto 9, rendimiento 0,362 g (80,7%), (TLC éter Rf 0.11), que se usó como tal para generar el compuesto del título (68) utilizando la metodología descrita para el compuesto 28. (Rendimiento 0,17 g, 65%), p.f. 96-97°C.

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ N₁-H invisible, 8,16 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,16 (bs, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H). (TLC MeOH/trietilamina (97/3) Rf 0,2).

2-pirrolidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 78).

40 A una disolución de THF anhidro (75 ml) que contiene compuesto 17 (6,0 g, 23,2 mmol) se añadieron de a gotas 12,5 ml (24 mmol) de LDA (2,0 M en THF/heptano) a -10°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -10°C–0°C y subsiguientemente la temperatura se bajó a -70°C.

45 CeCl₃ anhidro (6g, 24,3 mmol) se añadió a 50 ml de THF anhidro y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a 30°C (bajo N₂). Esta mezcla se añadió al 2-litioderivado de 17, manteniendo la temperatura a -70°C. La temperatura se elevó a -10°C y se agitó durante 10 minutos. Subsecuentemente, la temperatura se bajó a -50° C. A la mezcla de reacción se añadió el compuesto 71 (5g, 28,5 mmol) disuelto en 50 ml de THF y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -30°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se concentró a vacío, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de éter dietílico / PE 1:1 hasta éter dietílico puro) para proporcionar el compuesto 72: Ester t-butílico del ácido 3-(1-bencensulfonyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, (amorfo, 6,0 g, 58%). 50

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38-8,32 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,80-7,50 (m, 1H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,90 y 4,85 (2 x bs, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,75-3,48 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS; Rt : 1,83 min, ([M+H]⁺ = 444).

55 El compuesto 72 (8,6 g, 19,4 mmol), 12 g de KOH y 20 ml de hidrazina monohidratada se combinaron en 2-(2-hidroxi-etoxi)-etanol (150 ml) y se agitaron durante 30 minutos a 100°C (bajo N₂). A la mezcla de reacción enfriada

se añadió acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó varias veces con NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación subsiguiente mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico seguido de acetato de etilo) proporcionó el compuesto 74 (aceite, 4,97 g, 84%).

5 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11,6 (bs, 1H), 8,15 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,67 (bs, 1H), 3,61-3,41 (m, 4H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,43 y 1,41 (2 x s, 9H). LCMS; Rt : 1,48 min, ([M+H]⁺ = 304).

10 El compuesto 74 (4,92 g, 16,23 mmol), 100 ml de H₂O y 100 ml de HCl al 38% se combinaron y se calentaron a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y se disolvió en MeOH. La filtración sobre 50 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1N), seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH / trietilamina (99/1)) proporcionó el compuesto 76 (aceite, 1,75 g, 58%).

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 12,1 (bs, 1H), 8,22 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H). LCMS; Rt : 0,91 min, ([M+H]⁺ = 186).

15 El compuesto 76 (1,8 g, 9,73 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (180 mg) se combinaron en MeOH (100ml). La mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 2 horas. La mezcla se filtró, se concentró, se redisolvió en MeOH y se filtró sobre 50 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N), seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (98/2)) para proporcionar el compuesto del título: 2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. (compuesto 78). (amorfo, 1,09 g, 59%), LCMS; Rt : 0,75 min, ([M+H]⁺ = 188).

20 Se logró la separación de los isómeros enantiopuros utilizando una columna quiral (Chiralpak AD 20μm, 250 x 4,6, 20% de MeOH, 20% de EtOH, 60% de heptano, 2 ml/min, δ = 220 nm, Rt : 6,0 min (78A), ([α]_D²⁵ -10 (c 1, MeOH) y Rt : 7,9 min (78B), ([α]_D²⁵ +12 (c 1, MeOH).

Ambos isómeros se hicieron reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en MeOH y se concentraron para proporcionar la sal del compuesto del título, p.f. 130-133°C, (base libre / ácido fumárico (1:1,5)).

25 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,7 (bs, 1H), 8,08 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,4 (s, 3H), 6,27 (bs, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,33-3,15 (m, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H).

2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (compuesto 79).

30 El compuesto 69 (comercialmente disponible) se hizo reaccionar con cloruro de bencensulfonilo según lo descrito para 45 A/B o como descrito en Eur. J. of Med. Chem (2004). Rendimiento 80-90%. El compuesto 70 se obtuvo en forma de un aceite que cristalizó con reposo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,27 (bd, J = 8 Hz, 1H), 8,0-7,85 (m, 2H), 7,81 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,88 (bd, J = 4 Hz, 1H).

El compuesto 70 (2,58 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con el compuesto 71 utilizando la metodología descrita para la síntesis del compuesto 72 arriba mencionado para generar el compuesto 73.

35 Compuesto 73: Ester t-butílico del ácido 3-(1-bencensulfonil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, (amorfo, 1,23 g, 28%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52-8,48 (m, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,93 (bs, 1H), 4,58 y 4,53 (2 x bs, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,81-3,50 (m, 3H), 2,64-2,45 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

40 Compuesto 75: El éster t-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico se obtuvo a partir del compuesto 73 (1,2g, 2,7 mmol) utilizando la metodología descrita para la síntesis del compuesto 74 antes mencionado.

45 Compuesto 75.(amorfo, 0,42 g, 51%), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): mostró isómeros de rotación (los importantes descritos): δ 9,02 en 9,0 (2 x s, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,08-7,02 (bdd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,41 y 6,33 (2 x bs, 1H).

Compuesto 77: La 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-pirrolo[3,2]piridina se obtuvo a partir del compuesto 75 (0,42g, 1,38 mmol) utilizando la metodología descrita para la síntesis del compuesto 76 antes mencionado.

Compuesto 77, (amorfo, 0,2 g, 78%), ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,4 (bs, 1H), 8,19 (bd, J = 5 Hz, 1H), 7,61 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,43-6,38 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 2H).

50 El compuesto del título: 2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (compuesto 79) se obtuvo a partir del compuesto 77 (0,19 g, 1,02 mmol) utilizando la metodología descrita para la síntesis del compuesto 78 antes mencionado.

ES 2 374 581 T3

El compuesto 79 (amorfo, 0,16 g, 83%) se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en MeOH y se concentró para proporcionar la sal del compuesto del título. (amorfo, base libre / ácido fumárico (1:1,5)).

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,6 (bs, 1H), 8,26 (bd, J = 5 Hz, 1H), 7,69 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (bdd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,54 (s, 3H), 6,48 (bs, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H).

- 5 (R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (compuesto 81A) y (S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (compuesto 81 B)

La litiación (LDA) del compuesto 70 (1,42 g, 5,05 mmol) y la reacción subsiguiente con 35 se realizó utilizando la metodología descrita para la síntesis (primera etapa) del compuesto 39 A. Compuesto 80 A: (R)-1-bencensulfonil-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina. (1,32 g, 70%).

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8,40 (bd, J = 8 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,0-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H).

- 15 Se preparó una disolución de 247 mg de KOt-Bu (1,1 equiv.) en 40 ml de MeOH y se agitó durante 30 min bajo N₂. Se añadió el compuesto 80 A (683 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 50°C. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se redisolvió en MeOH. La filtración sobre 25 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1N) seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (97/3)) proporcionó el compuesto del título: (R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina. (compuesto 81 A). ([α]_D²⁵ -74 (c 1, tolueno).

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,0 (bs, 1H), 8,20 (bd, J = 5 Hz, 1H), 7,62 (bd, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 6,30 (bs, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 1,82-1,55 (m, 3H), 1,37-1,28 (m, 1H).

- 20 La (S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (compuesto 81B) se obtuvo utilizando la metodología descrita para el compuesto 81 A, usando el sulfamidato 36. ([α]_D²⁵ +74 (c 1, tolueno).

(R)-5-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (compuesto 85)

- 25 A una disolución de 9,5 ml (59 mmol) de TMEDA en THF anhidro (60 ml) se añadieron de a gotas 10,5 ml de t-butil-litio (1,5 M en pentano) a -70°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 15 minutos a -70°C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 83 (3,7 g, 14,3 mmol) en 25 ml de THF (10 minutos). La mezcla se agitó durante 60 minutos a -70°C. A esta temperatura se añadió una disolución de 35 (2,33 g, 14,3 mmol) en 30 ml de THF anhidro y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -70°C y subsiguientemente se elevó la temperatura a -20°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 20 horas.

- 30 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 100 ml de HCl 1 N y 100 ml de THF. La mezcla se agitó a 70°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (97/3)) proporcionó el compuesto 84 (sólido, 2,83 g, 53%). P.f. 101-103°C.

- 35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 6,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,15-2,98 (m, 4H), 2,05-1,65 (m, 3H), 1,48-1,37 (m, 1H).

- 40 El compuesto 84 se convirtió en el compuesto del título (85) usando la metodología utilizada para la síntesis de 39 A. El compuesto del título: (R)-5-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina se obtuvo en forma de un jarabe (1,18 g, 68%), [α]_D²⁵ -42 (c 1, CHCl₃), que se hizo reaccionar con 1 equivalente de ácido fumárico en MeOH y se concentró para proporcionar el compuesto del título 95 (amorfo) (base libre / ácido fumárico (1:1)). P.f. 180-182°C.

(R)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (compuesto 88).

- 45 4,6 g (25,8 mmol) de NBS se añadieron a 3,05 g (25,8 mmol) de 4-azaindol en 40 ml de DMF (0°C). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió MeOH y la mezcla se filtró sobre SCX-2, seguido de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo seguido de MeOH) y proporcionó 3-bromo-1H-[3,2-b]piridina (86) en forma de un sólido. P.f. 241°C (4,52 g, 89%).

¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 11,7 (bs, 1H), 8,39 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H).

- 50 A una disolución de THF anhidro (75 ml) que contiene compuesto 86 (2,28 g, 11,6 mmol) se añadieron de a gotas 4,6 ml de n-Buli (2,5 M en hexano) a -78°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 45 minutos a -78°C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de TIPS-Cl (2,73 ml) en 10 ml de THF. Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C. Luego, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ al 5%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía

ultrarrápida (éter dietílico / PE (1/1)) proporcionó 3-bromo-1-tri-terc-butilsilanil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (87) en forma de un sólido. P.f. 79-80°C (3,52 g, 86%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 1,73-1,60 (m, 3H), 1,15 y 1,13 (2 x s, 18H).

5 A una disolución de THF anhidro (100 ml) que contiene compuesto 87 (3,42 g, 9,69 mmol) se añadieron de a gotas 3,9 ml de n-Buli (2,5 M en hexano) (-78°C bajo N₂). Después de la adición, la disolución resultante se agitó durante 60 minutos a -78°C. A esta temperatura se añadió de a gotas una disolución de 35 (1,58 g, 9,69 mmol) en 10 ml de THF (5 minutos). Después de la adición de 35, la temperatura se elevó a -20°C y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas.

10 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 40 ml de HCl 1 N, 40 ml de EtOH y 40 ml de THF. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió MeOH (25ml) y la mezcla se concentró sobre 25 g de SiO₂. La cromatografía ultrarrápida subsiguiente (MeOH/trietilamina (98/2)) proporcionó el compuesto del título: (R)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina.(compuesto 88), (amorfo, 0,32g, 0,72 mmol, 9,3%).

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,1 (bs, 1H), 8,42 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8 Hz, 5 Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,0-1,90 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H). LCMS : Rt ; 0,64 min, ([M+H]⁺ = 202). ([α]_D²⁵ -10 (c 1, dioxano).

(R)-6-pirrolidin-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-b]pirimidina (compuesto 95)

20 6-cloro-7-deazapurina (1,58 g, 10,3 mmol) comercialmente disponible, 3,25 g de formiato de amonio (51,6 mmol) y Pd(OH)2/C al 20% (140 mg) se combinaron en MeOH (50 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se redisolvió en MeOH. La filtración sobre 25 g de SCX-2 (MeOH seguido de NH₃/MeOH 1 N), seguido de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / MeOH (9/1)) proporcionó el compuesto 90 (1,2 g, 4,02 mmol, 97%), material amorfo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,1 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H), 9,0 (bs, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H).

25 7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,16 g, 9,74 mmol) se disolvió en 100 ml de THF anhidro bajo N₂. A 0°C, se añadió una dispersión al 60% de 0,51 g de NaH en aceite mineral. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadieron 2,93 ml (9,8 mmol) de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano disueltos en 15 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y subsiguientemente se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó tres veces con disolución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter dietílico) para proporcionar 7-(2-trimetilsilanil-etoximetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 91), (amorfo, 0,84 g, 35%).

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,1 (bs, 1H), 9,0 (bs, 1H), 7,43 (bd, J = 4 Hz, 1H), 6,68 (bd, J = 4 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,6 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,1 (s, 9H).

35 Bajo nitrógeno se añadieron 0,62 ml (3,7 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina a 20 ml de THF anhidro (-78°C). Se añadieron 1,3 ml de n-Buli (2,5 M, 3,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió compuesto 91 (0,83 g, 2,16 mmol) disuelto en 10 ml de THF y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió compuesto 35 (557 mg, 2,16 mmol) disuelto en 5 ml de THF. Después de la adición de 35, la temperatura se elevó a -30°C y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (5ml) seguido de 25 g de SiO₂ y subsiguientemente la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/MeOH/NH₄OH) (90/10/1) para proporcionar el compuesto 93 (0,4g, 44,9%). LCMS; Rt: 1,38 min, ([M+H]⁺ = 413).

El compuesto 93 (0,63g, 1,53 mmol), 11,4 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF) y 25 ml de THF se combinaron y la mezcla se calentó a reflujo (36 horas).

45 La mezcla se enfrió, se añadieron 25 g de SiO₂ y subsiguientemente se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/MeOH/NH₄OH) (90/10/0,5) para proporcionar el compuesto 94 (0,35g, 81%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,3 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,65 (bs, 1H), 6,2 (bs, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,74-1,6 (m, 2H).

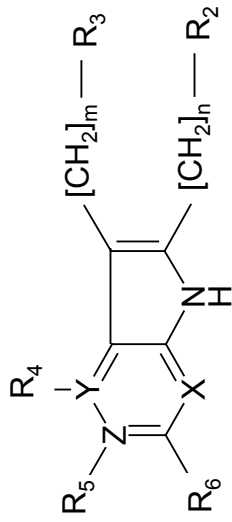
50 El compuesto 94 (0,35 g, 1,24 mmol), 10 ml de HCl 1N y 10 ml de EtOH se combinaron y se calentaron a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en acetato de etilo, se lavó con una disolución de NaOH 2N, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/trietilamina (97/3)) proporcionó el compuesto del título: (R)-6-pirrolidin-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-b]pirimidina.(compuesto 95), (amorfo, 70 mg, 27,9%), LCMS; Rt : 0.68 min, ([M+H]⁺ = 203), que

ES 2 374 581 T3

se hizo reaccionar con un equivalente de ácido fumárico en MeOH y se concentró para proporcionar el compuesto del título 95 (amorfo) (base libre / ácido fumárico (1:2)).

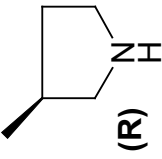
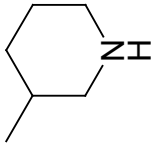
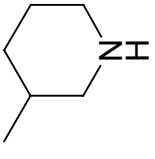
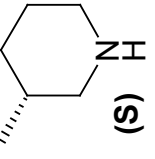
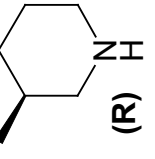
5 ¹H-NMR (400 MHz, D₆DMSO): δ 12,8-11,8 (bs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 6,54 (s, 4H), 6,45 (s, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H).

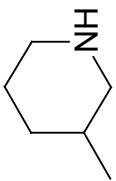
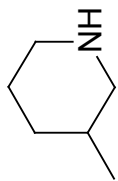
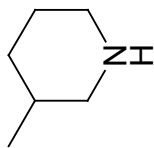
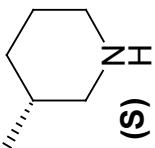
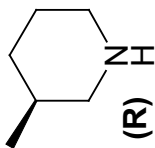
Las estructuras de los compuestos de la invención cuyas síntesis se describen precedentemente se proporcionan en la tabla siguiente.

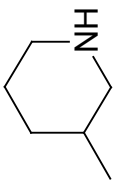
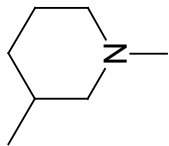
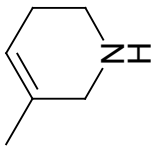
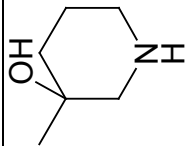
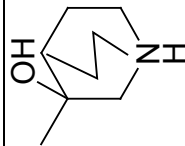


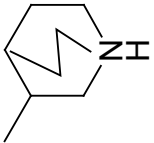
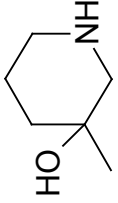
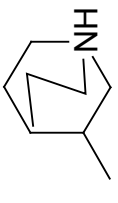
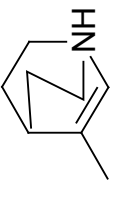
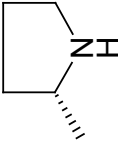
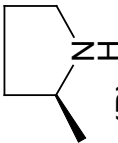
(I)

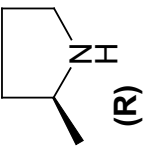
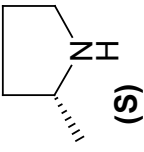
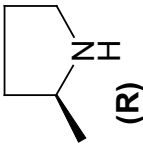
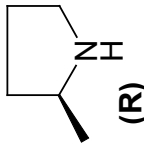
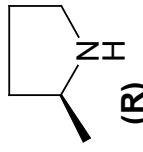
Comp	X	Y	Z	n	m	R2	R3	R4	R5	R6
79	C	N	C	0	0		H	H	H	H
78	N	C	C	0	0		H	H	H	H
78A	N	C	C	0	0		H	H	H	H

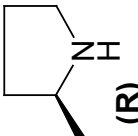
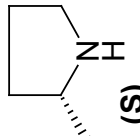
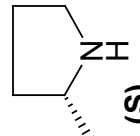
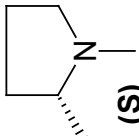
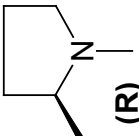
H	H	H	H	H
H	H	H	H	H
H	H	H	H	H
H	H	H	H	H
 (R)			 (S)	 (R)
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
C	C	C	C	C
C	C	C	C	C
N	N	N → O	N	N
78B	26	29B	26A	26B

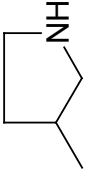
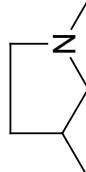
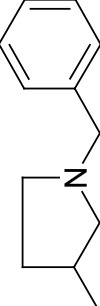
H	H	H	Cl	Cl	Cl
H	H	H	H	H	H
H	H	Cl	H	H	H
		H	H	H	H
H	H		 (S)	 (R)	
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
C	C	C	C	C	C
C	C	C	C	C	C
N	N → O	N	N	N	N
6	10B	33	32	32A	32B

Cl	H	H	H	H
H	H	H	H	H
H	H	H	H	H
	H	H	H	H
H				
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
C	C	C	C	C
C	C	C	C	C
N	N	N	N	N
13	28	25	24	19

21		N	C	C	0	0			H		H	H	H	H	H	H	H			
10A		N	C	C	0	0		H		H		H	H	H	H	H	H	H		
16		N	C	C	0	0		H		H		H	H	H	H	H	H	H		
20		N	C	C	0	0		H		H		H	H	H	H	H	H	H		
39		N	C	C	1	0		 (R)/(S) 1:9	H		H	H	H	H	H	H	H	H		
39A		N	C	C	1	0		 (R)	H		H	H	H	H	H	H	H	H	H	
95		N	C	N	1	0			H		H	H	H	H	H	H	H	H	H	
52A		N	C	C	1	0				H		H	H	H	H	H	H	H	H	H
53A		N	C	C	1	0				H		H	H	H	H	H	H	H	H	H

85	C	N	C	C	1	0		H	H	H	H
81A	C	N	C	C	1	0		H	H	H	H
88	C	N	C	C	0	1	H		H	H	H
81B	C	N	C	C	1	0		H	H	H	H
47A	N	C	C	C	1	0		H	H	H	F
45A	N	C	C	C	1	0		H	H	H	Cl
46A	N	C	C	C	1	0		H	H	H	Br

49	N	C	C	1	0	 (R)	H	H	H	H	OCH3
39B	N	C	C	1	0	 (S)	H	H	H	H	H
52B	N	C	C	1	0	 (S)	H	H	H	H	H
41B	N	C	C	1	0	 (S)	H	H	H	H	H
47B	N	C	C	1	0		H	H	H	H	F
45B	N	C	C	1	0		H	H	H	H	Cl
46B	N	C	C	1	0	H	H	H	H	H	Br
41A	N	C	C	1	0	 (R)	H	H	H	H	H

66	N	C	C	1	0		H	H	H	H
68	N	C	C	1	0		H	H	H	H
65	N	C	C	1	0		H	H	H	H

ES 2 374 581 T3

Los nombres de los compuestos se enumeran en la tabla siguiente:

Compuesto	Nombre
6	3-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
10A	3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-3-ol
10B	3-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-7-óxido
13	6-cloro-3-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
16	3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
19	3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol
20	3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-eno
21	3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
24	3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-piperidin-3-ol
25	2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
26	2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
26A	(S)-2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
26B	(R)-2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
28	2-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
29B	2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-7-óxido
32	6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
32A	(S)-6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
32B	(R)-6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
33	4-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
39	2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
39A	(R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
39B	(S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
41A	(S)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
41B	(R)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
45A	(R)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
45B	(S)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
46A	(R)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
46B	(S)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
47A	(R)-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
47B	(S)-6-flúor-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
49	(R)-6-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
52A	(R)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

52B	(S)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
53A	(R)-5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
65	2-(1-bencil-3-pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
66	2-pirrolidin-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina
68	2-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
78	2-pirrolidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
78A	(S)-2-pirrolidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
78B	(R)-2-pirrolidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina
79	2-pirrolidin-3-il-1H-pirrol[3,2-b]piridina
81A	(R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina
81B	(S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina
85	(R)-5-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina
88	(R)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina
95	(R)-6-pirrolidin-2-ilmetil-7 H-pirrol[2,3-b]pirimidina

EJEMPLO 4: SÍNTESIS DE COMPUESTOS DECRITOS EN EL DOCUMENTO DE PATENTE EP 1 178 045

(R)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 96) y (S)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina. (comp. 97).

5 La metalación de 3-bromo-7-azaindol con 2,2 equivalentes de n-Buli (J. Heterocyclic Chem., 1984) proporcionó el dilitioderivado que atrapó el sulfamidato 35 (-30°C bajo N₂). La elaboración con la metodología descrita para 39 A proporcionó el compuesto del título 96: (R)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (46%), LCMS; Rt ; 0,91 min, ([M+H]⁺ = 202), ([α]_{D25} -8 (c 1, MeOH), que se convirtió en su sal (base libre / ácido fumárico (1:1)), (amorfo). 1H-NMR (400 MHz, D₆DMSO) : δ 11.5 (bs, 1H), 8.21 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H).

Se obtuvo (S)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto 97) (a partir de 36) utilizando la metodología descrita para el compuesto 96. ([α]_{D25} +8 (c 1, MeOH).

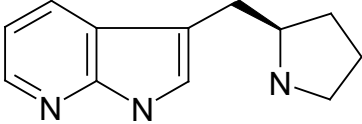
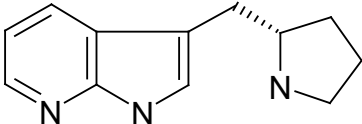
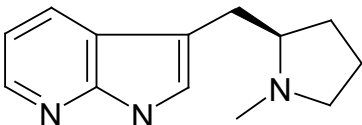
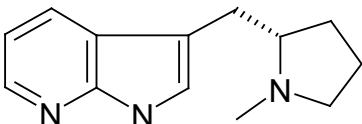
15 (R)-3-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina.(compuesto 98) y (S)-3-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina. (comp. 99).

Los compuestos 96 y 97 se convirtieron en los compuestos del título 98 y 99 según lo descrito en EP 1.178.045. Compuesto 98: LCMS; Rt ; 0,94 min, ([M+H]⁺ = 216), ([α]_{D25} +68 (c 1, dioxano). Compuesto 99: [α]_{D25} -68 (c 1, dioxano).

20

25

Las estructuras de los cuatro compuestos arriba descritos se indican en la tabla siguiente:

Comp	Estructura	Nombre	EP 1178045
96		(R)-3-(1-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 11 (rac)
97		(S)-3-(1-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 11 (rac)
98		(R)-3-(1-metil-2-(1-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 13 (rac)
99		(S)-3-(1-metil-2-(1-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 13 (rac)

Ej. 11 (rac) significa: ejemplo número 11 en el documento de patente EP 1 178 045, descrito como racemato

EJEMPLO 5: MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

5 Afinidad in vitro por los receptores colinérgicos nicotínicos de rata

La afinidad de los compuestos para receptores nicotínicos en receptores del cerebro de rata fue determinada por CEREP (Celle IÉvescault, Francia), utilizando un ensayo conocido (Pabreza, 1991).

Afinidad In vitro para receptores colinérgicos nicotínicos humanos

10 La afinidad de los compuestos para receptores nicotínicos humanos clonados en células de neuroblastoma SK-N-F1 fue determinada por Novascreen (Hanover, MD, EE.UU.), utilizando un ensayo conocido (Perry, 1995).

Liberación de [3H]-Dopamina in vitro.

15 Se midió la liberación de dopamina utilizando cortes estriados de rata, según lo descrito (Stoof, 1980). Ratas macho (Wistar Hsd/Cpb: WU; 175-200 g) se decapitaron y el cuerpo estriado se separó rápidamente del cerebro. Se prepararon cortes (0,3 x 0,3 x 2.00 mm) utilizando una cuchilla McIlwain. Se reunieron los cortes estriados de 6 ratas y se incubaron durante 15 minutos en 5 ml de medio de bicarbonato Krebs-Ringer que contienen 0,37 MBq de [3H]-DA. Después del marcado, los cortes se transfirieron a cada una de las 24 cámaras (10 mg de tejido por cámara; volumen 0,20 ml) de un aparato de superfusión y subsiguientemente se realizó la superfusión (0,20 ml/min) con el medio. Todos los experimentos de superfusión se realizaron en un tampón de bicarbonato de Krebs de la composición siguiente: NaCl 118 mM, KCl 2,4 mM, CaCl₂·2H₂O 2,4 mM, MgSO₄·7H₂O 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM y glucosa 10 mM llevado a pH 7,4, saturado con 95% de O₂/5% de CO₂. Después de un período de pre-superfusión de 45 minutos, se recolectaron trece fracciones de 10 min (comenzando con t=0). Durante la superfusión se indujo la liberación del neurotransmisor dependiente de calcio a t = 10 (S1), t = 50 (S2) y t = 90 min (S3) durante 5 min, exponiendo los cortes al medio en el cual la concentración de K⁺ se había elevado a 10 mM; la concentración de NaCl se disminuyó correspondientemente para mantener la osmolaridad.

25 Los compuestos de ensayo o epibatidina se añadieron al medio conjuntamente con el pulso K⁺ a t = 50 (10⁻⁸ M) y t=90 min (10⁻⁶ M) durante 5 min. En paralelo, se determinaron las respuestas del compuesto de ensayo en presencia del antagonista no específico del receptor nicotínico mecamilamina (10⁻⁵ M) o del antagonista específico del receptor n-acetilcolínico α₄β₂ DHBE (10⁻⁶ M). Al final del experimento se extrajo la radioactividad remanente del tejido con HCl 0,1 M.

5 La radioactividad en las fracciones de superfusión y el extracto de tejido se determinó mediante conteo de centelleo en líquido. El flujo de radioactividad durante cada período de recolección se expresó como el porcentaje de la cantidad de radioactividad en los cortes al comienzo del período de recolección respectivo. Para calcular la liberación inducida de [³H]-dopamina, se sustrajo el flujo espontáneo de radioactividad del derramamiento total de radioactividad durante la estimulación y los próximos 15 min.

10 La liberación espontánea de radioactividad se calculó asumiendo una declinación lineal desde el intervalo de 10 min antes hasta el intervalo de 20-30 min después del inicio de la estimulación. Las relaciones S2/S1 y S3/S1 se usaron como índice para la liberación estimulada. Los efectos de los compuestos de ensayo se calcularon como porcentajes del grupo de control. La liberación sensible a mecamilamina o DHBE se expresó como inhibición porcentual de la liberación de [³H]-dopamina evocada en respuesta al compuesto de ensayo. Dentro de cada ensayo, se efectuó una repetición con cada compuesto de ensayo utilizando 2-3 cámaras, promediándose las repeticiones.

Absorción de [³H]-Dopamina in vitro

15 Ratas macho (Wistar Hsd/Cpb: WU; 175-200 g) se decapitaron; el cuerpo estriado se separó rápidamente y la fracción sinaptosomal cruda (P2) se preparó mediante homogenización y centrifugación. Los sinaptosomas se preincubaron en ausencia o presencia del compuesto de ensayo durante 15 min a 37°C, en un medio que contiene el inhibidor de monoamino oxidasa pargilina (7×10^{-6} M) (Coyle, 1969). Subsecuentemente, se añadió [³H]-dopamina (concentración final 2×10^{-7} M) y se continuó con la incubación durante 10 min. La absorción de la [³H]-dopamina se interrumpió por filtración y los sinaptosomas se lavaron cuatro veces con disolución fisiológica tamponada con fosfato. La cantidad de [³H]-dopamina en los sinaptosomas se determinó mediante conteo de centelleo en líquido Betaplate. Los compuestos se ensayaron en un intervalo de concentración de 10^{-9} a 10^{-5} M. Los efectos inhibitorios sobre la absorción de [³H]-dopamina se expresaron utilizando el valor pIC₅₀ (el logaritmo negativo de la concentración a la que el fármaco causó una inhibición de la absorción del 50%). La inhibición de la absorción de DA se realizó por duplicado.

EJEMPLO 6: RESULTADOS DE ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

25 Los resultados de ensayos farmacológicos in vitro se obtuvieron de acuerdo con los protocolos arriba indicados y se muestran en la tabla siguiente:

farmacología in vitro				
Ligadura del receptor		Actividad funcional		
	desplazamiento		liberación	reabsorción
	[³ H]-citisina	[³ H]-epibatidina	[³ H]-dopamina	[³ H]-dopamina
referencias	pK _i	pK _i	% del control	pIC ₅₀
nicotina	8,2	7,3	180	<*
citisina	8,7	7,5	136	<
nomifensina				6,6
bupropiona			124	5,4
GBR 12909				7,0
Compuesto				
96	5,6		124	<
97	5,2		122	<
98	<		132	<

99	5,9		112	<
Comp.				
6	5,5	<	139	5,4
13	5,5	<	174	5,8
16	5,4	6,8		
21	5,3	6,8		
26A	<	<	139	5,6
26B	5,3	6,0	121	6,2
32	<		173	
32B	5,3	<	170	6,4
39A	6,9	6,1	151	5,1
39B	5,5	<	133	
41A	5,4	<	100	
45A	6,9	6,0	115	
45B	5,4	6,0	153	5,6
46A	6,1	5,9	92	
46B	<	5,9	123	
47A	6,3		137	
47B	6,0		128	5,4
49	<	<	160	5,2
52A	5,0	<	135	5,4
78	7,7	7,8	154	5,7
78A	6,6	6,4	109	5,4
78B	7,9	8,0	187	5,8
79	6,9	6,3	119	5,2
81A	5,8	<	153	5,0
81B	5,2	<	120	5,2
85			131	5,1
88		<	110	5,1

<* significa: < 5,0 (inactivo a 10^{-5} M)

5 De los datos dados en la tabla precedente es evidente que los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula general (I), combinan una alta afinidad para receptores acetilcolínicos nicotínicos, una afinidad comparable con aquella de nicotina o citosina, con una actividad inhibidora de la reabsorción de dopamina comparable con la de los inhibidores de reabsorción de dopamina estándar nomifensina y bupropiona. Esto está en contraste con los compuestos estructuralmente más cercanos: aquellos descritos en el documento de patente EP 1 178 045, que son inactivos como inhibidores de la reabsorción de dopamina.

10 Al comparar pares enantioméricos (la tabla precedentes en combinación con la tabla con datos estructurales), es evidente que los enantiómeros (R) son más potentes que los enantiómeros (S).

EJEMPLO 7: PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

5 Para uso clínico, los compuestos de fórmula (I) se formulan en composiciones farmacéuticas, que son importantes y nuevas realizaciones de la invención porque contienen los compuestos, más particularmente compuestos
 10 específicos descritos en la presente memoria. Los tipos de composiciones farmacéuticas que pueden usarse incluyen, pero no están limitadas a, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas (incluyendo microcápsulas), disoluciones, disoluciones parenterales, ungüentos (cremas y geles), supositorios, suspensiones y otros tipos descritos en ésta o aparentes para una persona experta en la materia a partir de la memoria descriptiva y un conocimiento general de la técnica. Las composiciones son usadas por vía oral, intravenosa, subcutánea, traqueal,
 15 bronquial, intranasal, pulmonar, transdérmica, bucal, rectal, parenteral o por otras vías de administración. La formulación farmacéutica contiene al menos un compuesto de fórmula (I) mezclado con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad total de ingredientes activos se encuentra adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,1% (p/p) de la formulación, adecuadamente de 0,5% a 50% (p/p) y preferentemente de 1% a 25% (p/p).

20 Los compuestos de la invención pueden ser llevados a formas adecuadas para la administración mediante procesos usuales que usan sustancias auxiliares tales como ingredientes líquidos o sólidos pulverizados, tales como rellenos y diluyentes líquidos o sólidos farmacéuticamente usuales, disolventes, emulsionantes, lubricantes, saborizantes, colorantes y /o sustancias tampón. Sustancias auxiliares usadas frecuentemente incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol y otros azúcares o alcoholes de azúcares, talco, lactoproteína,
 25 gelatina, almidón, amilopectina, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, maní o sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono- o polihídricos tales como glicerol, como así también agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. A continuación la mezcla puede ser procesada en gránulos o comprimida en comprimidos.

30 Los ingredientes activos se pueden mezclar previamente por separado con los otros ingredientes no activos, antes de preparar la mezcla final para formar una formulación. Los ingredientes activos también pueden mezclarse entre sí, antes de mezclarlos con los ingredientes no activos para formar una formulación.

35 Pueden prepararse cápsulas blandas de gelatina con cápsulas que contienen una mezcla de los ingredientes activos de la invención, aceite vegetal, grasa u otro vehículo adecuado para cápsulas blandas de gelatina. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los ingredientes activos. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener los ingredientes activos conjuntamente con ingredientes sólidos pulverizados tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina. Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse (i) en forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base grasa neutra; (ii) en forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia
 40 activa en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un microenema preparado para el uso; o (iv) en forma de una formulación de microenema seca que debe ser reconstituida en un disolvente adecuado inmediatamente antes de la administración.

45 Las preparaciones líquidas pueden prepararse en forma de jarabes, elixires, gotas o suspensiones concentradas, por ejemplo disoluciones o suspensiones que contienen los ingredientes activos, consistiendo el remanente de, por ejemplo, azúcar o alcoholes de azúcares y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si deseado, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, preservativos, sacarina y carboximetilcelulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas también pueden prepararse en forma de un polvo seco, reconstituido con un disolvente adecuado previo al uso. Las disoluciones para administración parenteral pueden prepararse en forma de una disolución que contiene una formulación de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Estas disoluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes, conservantes y/o ingredientes tampón. Las disoluciones para administración parenteral también pueden prepararse en forma de una preparación seca, reconstituida con un disolvente adecuado antes del uso.

50 La presente invención también proporciona formulaciones y "kits de partes" que comprenden uno o más contenedores llenados con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención, para el uso en terapia médica. Con tal contenedor (tales contenedores) pueden estar asociados varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso o una nota en la forma exigida por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria. El uso de formulaciones de la presente invención en la fabricación de medicamentos a ser usados para tratar una condición en la cual se requiere o se
 55 desea la activación de receptores de dopamina y/o la inhibición de la absorción de dopamina, y métodos de tratamiento médico que comprenden la administración de una cantidad total terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) a un paciente que sufre de, o es susceptible a, una condición en la cual se requiere o desea la activación de receptores de dopamina y/o la inhibición de la absorción de dopamina.

REFERENCIAS

- Bannon et al., *Science* 279: 77 (1998).
- Bencherif y Schmitt, *Current Drug Targets: SNC and Neurological Disorders*, 1, 349-57, 2002.
- 5 Bickel, M.H, "The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", *Pharmacological Reviews*, 21(4), 325 – 355, 1969.
- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 307-310, 2002.
- Blum et al., *Pharmacogenetics* 5:121-141, 1995.
- Breining et al., "Neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulators: recent advances and therapeutic potential". *Annual reports in medicinal chemistry*, 40, 3-16, 2005.
- 10 Brioni et al., *Adv. Pharmacol.* 37, 153, 1997.
- Bundgaard, H. (editor), "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985.
- Chem. Pharm. Bull.*, 35, 1823-1828, 1987.
- Coyle y Snyder , Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain; stereospecificity in different areas, *J Current Organic Chemistry*, 5, 471-506, 2001.
- 15 Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291: 390,1999.
- DeVries et al., "Heteroaromatic analogs of 1-[2-(diphenylmethoxy) ethyl]- and 1-[2-[bis(4-fluorophenyl) methoxy]ethyl]-4-(3-phenyl-propyl) piperazines (GBR 12935 and 12909) as High-Affinity Dopamine Reuptake Inhibitors", *J. Med. Chem.*, 40, 705-716, 1997.
- Dutta, K. et al., "Positional Importance of the Nitrogen Atom in Novel Piperidine Analogs of GBR 12909: Affinity and Selectivity for the Dopamine Transporter", *MED. CHEM. RES.*, 3, 209-222, 1993.
- 20 Ettmayer, P. et al., "Lessons learned from marketed and investigational prodrugs", *J.Med.Chem.*, 47, 2393-2404, 2004.
- European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 2004, 515-526.
- T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.
- 25 *Helvetica Chimica Acta*, 76, 2356-2366, 1993. *Heterocycles*, 50, 1065-1080, 1999.
- Heterocycles*, 50, 1145-1150, 2000.
- Järvinen, T. et al., "Design and Pharmaceutical applications of prodrugs", páginas 733-796 en: S.C. Gad (editor): "Drug Discovery Handbook", John Wiley & Sons Inc., New Jersey, EE.UU., 2005.
- 30 *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 421, 1984.
- J. Med. Chem.* 2002, 45, 3972-3983.
- King, F.D., (editor), page 215 en: "Medicinal Chemistry: Principles and Practice", 1994, ISBN 0-85186-494-5.
- Levin y Rezvani, *Current Drug Targets: SNC y Neurological Disorders* 1, 423-431, 2002.
- Onaivi et al., *Life Sci.* 54(3):193, 1994.
- 35 O'Neill, et al., *Current Drug Targets: SNC and Neurological Disorders* 1(4): 399-41, 2002.
- Pabreza et al.: "[3H]-Cytosine binding to nicotinic cholinergic receptors in brain", *Mol. Pharmacol*, 39, 9-12, 1991.
- Perry y Kellar: "[3H]-Epibatidine labels nicotinic receptors in rat brain: an autoradiographic study", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,275, 1030-1034, 1995.
- Pullan et al., *N. Engl. J. Med.* 330, 811-815, 1994.
- 40 Sjak-shie et al., *Brain Res.* 624:295,1993.
- Stella,J., "Prodrugs as therapeutics", *Expert Opin. Ther. Patents*, 14(3), 277-280, 2004.

Stoof et al., Brain Research 196: 276-28, 1980.

Synthesis, 7, 661-663, 1992.

Synthesis, 15, 2503-2506, 20051.

Synthesis, 20, 3581-3588, 20052.

- 5 Teng. et al., "Lobeline and nicotine evoke [3H]-overflow from rat striatal slices preloaded with [3H]dopamine: differential inhibition of synaptosomal and vesicular [3H]dopamine uptake" J. Pharmacol. Exp. Therap., 80: 1432-1444, 1997.

Teng et al., "Lobeline displaces [3H]dihydrotetrabenazine binding and releases 3H]dopamine from rat striatal synaptic vesicles," J. Neurochem., 71, 258-265, 1998.

- 10 Tetrahedron, 53, 3637-3648, 1997.

Tetrahedron, 58, 489-493, 2002.

Tetrahedron Asymmetry, 1, 885-894, 1990.

Tetrahedron Letters, 1909-1912, 1969.

Tetrahedron Letters, 38, 7511-7514, 1997.

- 15 Tetrahedron Letters, 40, 3673-3676, 1999.

Toth et al., Neurochem Res. 17, 265, 1992.

PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE CITADAS

EP 0 870 768, EP 1 178 045

US 2002/0061892, US 2003/0100547, US 2004/0266824

- 20 WO 2003/053970, WO 2004/078757

3. El compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
 2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (S)-2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 5 (R)-2-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-óxido
 (S)-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 10 3-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 3-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-óxido
 4-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (S)-6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 15 (R)-6-cloro-2-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 6-cloro-3-piperidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 2-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-piperidin-3-ol
- 20 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-3-ol
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-eno
- 25 2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-6-pirrolidin-2-ilmetil-7 H-pirrolo[2,3-b]pirimidina
 (R)-6-fluoro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 30 (R)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-6-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 (R)-5-metoxi-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
- 35 (R)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
 (R)-3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
 (S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

(S)-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(S)-6-fluoro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(S)-6-cloro-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(S)-6-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

5 (S)-5-bromo-2-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(S)-2-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(R)-2-(1-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

2-pirrolidin-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

2-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

10 2-(1-bencil-3-pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

4. (R)-enantiómeros de compuestos según la reivindicación 1 en los que R₂ o R₃ representan independientemente un grupo piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, azepanilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octanilo o 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, grupo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁₋₃), fenilo o bencilo, y cuyo anillo contiene un carbono asimétrico ligado o directamente al núcleo de azaíndol (cuando m y n son 0) o vía un puente de metileno (cuando m o n son 1), y donde todos los demás símbolos tienen los significados de la reivindicación 1.

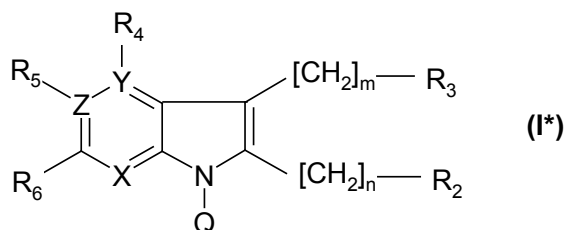
15

5. Una composición farmacéutica que comprende, además de un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de una de las reivindicaciones 1-4 o una sal del mismo, como ingrediente activo.

20 6. Un método para preparar composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5, caracterizado por que un compuesto de una de las reivindicaciones 1-4 se lleva a una forma adecuada para su administración.

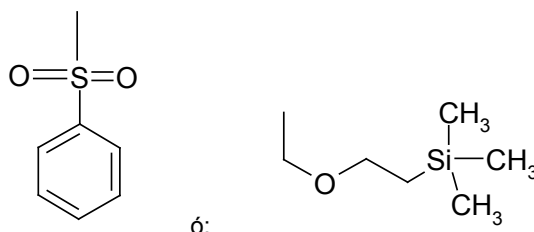
7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-4 o una sal del mismo, para uso como un medicamento.

8. Un compuesto de fórmula (I*)



25 donde

- Q representa el grupo protector:



- X, Y y Z representan independientemente N ó C, con la condición de que el anillo contiene al menos un átomo de N, y no más de 2,

30 - m y n son independientemente ya sea 0 (cero) ó 1, con la condición de que cuando Y y Z representan carbono y X representa nitrógeno, m es 0 (cero),

- R₂ y R₃ representan independientemente un grupo piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, azepanilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octanilo o 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, grupo que está sin sustituir o sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁₋₃), fenilo o bencilo, en cuyo anillo, cuando contiene un átomo de nitrógeno, dicho átomo de nitrógeno está sustituido con un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo, un grupo t-BOC o un grupo SO₂-OH,

- 5 - R₄, R₅ y R₆ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₂₋₃), CF₃, NH-alquilo(C₁₋₃), hidroxilo o alquilo, con la condición de que R₄ existe solo cuando Y = C, y R₅ sólo cuando Z = C,

útil en la síntesis de algunos compuestos de fórmula (I).

9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del SNC tales como trastornos neuroendocrinos, neurológicos y neuropsiquiátricos, esquizofrenia, problemas de memoria y aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, 10 trastornos de adicción, adicción a nicotina, adicción a cocaína, adicción a anfetaminas, dolor por trastornos alimenticios, procesos inflamatorios, trastornos convulsivos, trastornos oculares, glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, trastornos cardiovasculares y gastrointestinales y cáncer.

10. Uso según la reivindicación 9, en donde dicho trastorno de adicción se selecciona de adicción a la nicotina, 15 adicción a la cocaína y adicción a anfetaminas.