

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 621**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2009** **E 09705000 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2240482**

54 Título: **Azaindol-3-carboxamidas cíclicas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

31.01.2008 EP 08290094

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.11.2013

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

STEINHAGEN, HENNING;
SCHEIPER, BODO;
MATTER, HANS y
MCCORT, GARY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

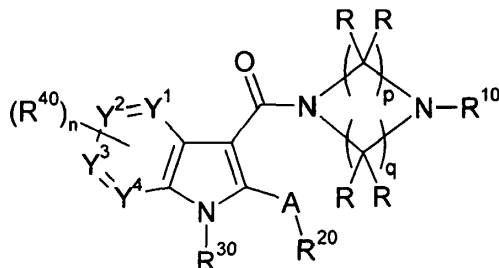
ES 2 430 621 T3

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

Azaindol-3-carboxamidas cíclicas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a azaindol-3-carboxamidas cíclicas de la fórmula I,



I

en donde A, R, R¹⁰, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n, p y q tienen los significados que se indican a continuación, las cuales son valiosos compuestos activos farmacéuticos. Específicamente, inhiben la renina enzimática y modulan la actividad del sistema renina-angiotensina, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El sistema renina-angiotensina (RAS; también designado sistema renina-angiotensina aldosterona, RAAS) es un regulador clave de las funciones cardiovasculares, como también del equilibrio de electrolitos y para mantener el volumen de fluido corporal, y un determinante de la presión arterial (véase, por ejemplo, E. Lonn, Can. J. Cardiol. 20 (Suppl. B) (2004), 83B; I. A. Reid, Am. J. Physiol.: Advances in Physiology Education 20 (1998), S236). Actúa mediante los efectos de la angiotensina II, una hormona octapeptídica, que se une a los receptores de angiotensina. La formación de angiotensina II implica dos etapas principales. En la primera etapa, la renina (EC 3.4.23.15; anteriormente EC 3.4.99.19 y EC 3.4.4.15), una aspartil proteinasa de 340 aminoácidos, escinde el angiotensinógeno para formar la angiotensina I decapeptídica biológicamente inactiva. En la segunda etapa, la angiotensina I es transformada en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) por la proteasa dependiente de zinc. La renina se produce en las células yuxtglomerulares del riñón, principalmente en la forma de la prorenina biológicamente inactiva. Su liberación del riñón y la activación y posterior activación de la RAS en seres humanos normotensos es estimulada por depleción de volumen o sodio, o por una reducción en la presión arterial.

La actividad de la RAS es la principal determinante de diversas patologías, ya que la angiotensina II, la principal molécula efectora de este sistema, aumenta la presión arterial tanto directamente por vasoconstricción arterial como indirectamente liberando la hormona aldosterona que retiene sodio de las glándulas suprarrenales, acompañada por un incremento en el volumen de fluido extracelular, y también tiene efectos que promueven el crecimiento sobre los tejidos vascular, cardíaco y renal que contribuyen a daño orgánico terminal.

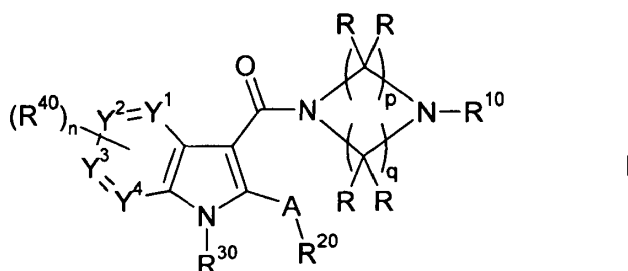
El bloqueo farmacológico de la RAS es una forma consolidada de tratar diversas enfermedades, por ejemplo, la hipertensión (véase, por ejemplo, Handbook of Hypertension, W. H. Birkenhäger et al. (ed.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1986), vol. 8, 489). No obstante, la respuesta terapéutica lograda con los tipos actualmente actualizados de bloqueantes de RAS, los inhibidores de ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina, si bien eficaz, es limitada. Esto se puede deber al aumento de renina que es inducido por estos agentes y que provoca un aumento en la angiotensina I que puede transformarse en angiotensina II mediante otras vías en lugar de ECA. Una inhibición de la renina, que controle la etapa inicial y limitante del índice en la RAS, catalizando la escisión del enlace peptídico Leu10-Val11 del angiotensinógeno provocando la formación de péptidos de angiotensina, inhibiría la RAS completa y, por lo tanto, sería más eficaz. Además, mientras que la inhibición de ECA también afecta el nivel de otros péptidos que son escindidos por la ECA, como la bradiquinina, por ejemplo, que se asocia con los efectos colaterales de los inhibidores de ECA tales como tos o angioedema, la renina es específica en el sentido que el angiotensinógeno es su único sustrato natural. La inhibición de la renina ofrece, por lo tanto, una forma específica y potente de reducir la presión arterial (véase M. Moser et al., J. Clin. Hypertension, 9 (2007), 701) como también de proveer la protección de órganos tales como el corazón, riñón y cerebro y, además para tratar la hipertensión, por lo tanto, es útil para tratar trastornos del aparato cardiovascular, como fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, hipertrofia cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, en particular disfunción ventricular izquierda que sigue a un infarto de miocardio, restenosis y angina de pecho; enfermedades renales, como fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; complicaciones de diabetes, como nefropatía y retinopatía; glaucoma; y aflicciones cerebrales, tales como hemorragia cerebral, por ej. (con respecto al efecto de la RAS sobre enfermedades renales y daño cardíaco, véase, por ejemplo, U. C. Brewster, Am. J. Med. 116 (2004), 263; J. Gaedeke et al., Expert Opin. Pharmacother. 7 (2006), 377; B. Pilz et al., Hypertension 46 (2005), 569). WO 2007/94513 describe derivados de piperazina que tienen actividad inhibidora de renina.

Desde aproximadamente 1980, se ha desarrollado una gran cantidad de inhibidores peptídicos y peptidomiméticos de renina humana con diversos análogos de estado de transición estable del enlace peptídico escindible, y

contribuyeron a la validación de la renina como diana terapéutica (véase, por ejemplo, B. B. Scott et al., Curr. Protein Pept. Sci. 7 (2006), 241; J. Maibaum et al., Expert Opin. Ther. Patents 13 (2003), 589). No obstante, estos compuestos en general padecen deficiencias tales como biodisponibilidad (véase H. D. Kleinert, Cardiovasc. Drugs Therapy 9 (1985), 645) o duración de la acción insuficientes, o alto costo de producción. Recientemente, se ha comercializado un inhibidor de renina oralmente activo, aliskiren (véase Drugs Fut. 26 (2001), 1139; J. Wood et al., J. Hypertens. 23 (2005), 417; M. Azizi et al., J. Hypertens. 24 (2006), 243). Pero el perfil de propiedades de aliskiren todavía no es el ideal, por ejemplo con respecto a la biodisponibilidad oral, y una desventaja particular de aliskiren es su estructura molecular compleja con cuatro centros quirales y su síntesis de etapas múltiples. Por lo tanto, existe aún una gran necesidad de nuevos inhibidores de renina de molécula pequeña no peptídicos, que exhiban propiedades favorables, por ejemplo con respecto a biodisponibilidad oral o baja complejidad molecular y simple acceso sintético. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando las azaindol-3-carboxamidas cíclicas inhibidoras de renina de la fórmula I.

Ya se han descrito diversos derivados de azaindol. Por ejemplo, en el documento WO 01/62255 se describen derivados de azaindol antivíricos útiles para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana 1, que comprenden en la posición 3 del anillo azaindol, un grupo carboxamida o glioxilamida, en el que el átomo de nitrógeno de la amida es un miembro de anillo de un resto piperazina que porta, en el segundo átomo de nitrógeno del anillo, un grupo benzoilo, un grupo piridina-2-carbonilo, furan-2-carbonilo o tiofeno-2-carbonilo, y que puede estar opcionalmente sustituido en la posición 2 del anillo azaindol con un sustituyente tal como un alquilo o cicloalquilo saturado o insaturado, por ejemplo. En el documento EP 1452525, se describen derivados de azaindol que, entre otros, pueden contener en la posición 3 del anillo azaindol, un grupo carboxamida en el que el átomo de nitrógeno de la amida es un miembro de anillo de un diazacicloalcano que porta, en el segundo átomo de nitrógeno del anillo, un grupo piridina, pirazina, piridazina o pirimidina, y que son inhibidores de la transformación del factor de crecimiento β (TGF- β) útiles para el tratamiento de trastornos fibroproliferativos, por ejemplo. WO 2005/121175 se refiere a compuestos miméticos de CD4 que forman complejos con proteínas de la cápside del virus de la inmunodeficiencia humana y son útiles para incitar una respuesta inmunitaria, entre los que se encuentran genéricamente derivados de azaindol que pueden contener un grupo carboxamida, cuyo átomo de nitrógeno amídico es parte de un anillo. En US 2005/0054631 se describen ciertos derivados de azaindol que comprenden un grupo amino en la posición 2 del anillo de azaindol y que son inhibidores de poli(adenosina 5'-difosfato ribosa)polimerasa (PARP) útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas enfermedades asociadas con trastornos del sistema nervioso central y trastornos cardiovasculares. El documento WO 93/20078, que se refiere a heterociclos bicíclicos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades tales como lesiones cerebrales, hemorragia subaracnoidea o asma, en general comprende, entre otros, azaindoles que están sustituidos por dos sustituyentes amino. Aún no se han descrito las azaindol-3-carboxamidas de la presente invención, en donde el átomo de nitrógeno de la amida es un miembro de anillo de un 1,4- ó 1,5-diazacicloalcano, el átomo de nitrógeno en la posición 1 del sistema de anillo de azaindol porta un grupo cíclico y el átomo de carbono en la posición 2 del sistema de anillo de azaindol está unido a un grupo (hetero)aromático.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos,



donde

A se selecciona entre O, S, N(alquilo (C₁-C₄)) y C(R^a)₂;

R^a se selecciona entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄), en donde los dos grupos R^a son independientes uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₈) divalente;

R se selecciona entre hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), fenil-alquilo (C₁-C₄), heteroaril-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-C_uH_{2u}, R¹-NH-CO-C_uH_{2u} y alquil (C₁-C₄)-O-, en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) y H₂N-CO-alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquil (C₁-C₆)-O-CO- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-CO-;

5 R²⁰ se selecciona entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, hidroxi y ciano;

10 R³⁰ se selecciona entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalqueno (C₅-C₇), tetrahidropirano, fenilo y heteroarilo, en donde cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxi, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), hidroxi, alquil (C₁-C₆)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-, hidroxi-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-NH-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y ciano;

15 R⁴⁰ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-, fenil-alquilo (C₁-C₄), heteroaril-alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquilo (C₁-C₄), fenil-O-alquilo (C₁-C₄), heteroaril-O-alquil (C₁-C₄)-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquilo (C₁-C₄), HO-CO-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄), H₂N-CO-alquilo (C₁-C₄), hidroxi, alquil (C₁-C₄)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-, fenil-(C₁-C₄)-alquil-O-, heteroaril-alquil (C₁-C₄)-O-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquil (C₁-C₄)-O-, fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O-, heteroaril-O-alquil (C₁-C₄)-O-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, H₂N-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-CO-O-, alquil (C₁-C₄)-NH-CO-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-NH-CO-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-CO-NH-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-CO-NH-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂-NH-, HO-CO-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-, H₂N-CO-, (alquil (C₁-C₄))-NH-CO-, di(alquil (C₁-C₄))N-CO-, ciano, HO-S(O)₂-, H₂N-S(O)₂-, (alquil (C₁-C₄))-NH-S(O)₂- y di(alquil (C₁-C₄))-N-S(O)₂-, en donde todos los sustituyentes R⁴⁰ son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

uno de los grupos Y¹, Y², Y³ y Y⁴ es N y los otros son grupos CH o CR⁴⁰ idénticos o diferentes;

30 heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados entre N, O y S, en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), y en donde el grupo heteroarilo está unido vía un átomo de carbono del anillo;

m se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

35 p y q, que son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre 2 y 3;

u se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números u son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

v se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números v son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

40 donde todos los grupos alquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄), a menos que se especifique otra cosa;

en donde todos los grupos fenilo y heteroarilo presentes en R y R⁴⁰, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂- y ciano.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números pueden ocurrir varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes unos de otros y en cada caso tienen cualquiera de los significados indicados y pueden, en cada caso, ser idénticos o diferentes de cualquier otro elemento.

Los grupos alquilo, es decir residuos hidrocarbonados saturados, pueden ser de cadena lineal (lineales) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquilo, grupo alcoxi) o un grupo alquil-S(O)_m-. Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. Los ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, heptilo que incluye n-heptilo y octilo que incluye n-octilo. Los ejemplos de alquil-O son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi y n-pentoxi. Los ejemplos de alquil-S(O)_m- son metanosulfanilo- (CH₃-S-, metilsulfanilo-), metanosulfonilo- (CH₃-S(O)-), metanosulfonilo (CH₃-S(O)₂-), etanosulfanilo- (CH₃-CH₂-S-, etanosulfonilo- (CH₃-CH₂-S(O)-, etilsulfanilo-), etanosulfonilo (CH₃-CH₂-S(O)₂-), 1-metiletanosulfanilo- ((CH₃)₂CH-S-, 1-metiletilsulfanilo-), 1-metiletanosulfonilo- ((CH₃)₂CH-S(O)-) y 1-metiletanosulfonilo ((CH₃)₂CH-S(O)₂-). En una realización de la invención, el número m se selecciona entre 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el compuesto resultante sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El prerrequisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. Si un grupo alquilo puede estar monosustituido o polisustituido por flúor, puede no estar sustituido, es decir, no portar átomos de flúor, o sustituido, por ejemplo por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de flúor, preferiblemente por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor, que pueden estar presentes en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con fluoro, uno o más grupos metilo pueden portar tres átomos de flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH₂) pueden portar dos átomos de flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con fluoro son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Los ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con fluoro son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Los ejemplos de grupos alquil-S(O)_m- sustituidos con fluoro son trifluorometanosulfonilo- (CF₃-S-, trifluorometilsulfanilo-), trifluorometanosulfonilo- (CF₃-S(O)-) y trifluorometanosulfonilo (CF₃-S(O)₂-).

Si corresponde, las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican correspondientemente a grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo) que incluyen los grupos alquilo divalentes C_uH_{2u} y C_vH_{2v}, en donde los grupos también pueden considerarse la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Por lo tanto, los grupos alquilo divalentes, incluyendo los grupos alquilo divalentes C_uH_{2u} y C_vH_{2v}, también pueden ser de cadena lineal o recta, los enlaces adyacentes pueden estar presentes en cualquier posición y pueden comenzar por el mismo átomo de carbono o por átomos de carbono distintos, y pueden estar sustituidos por flúor. Los ejemplos de grupos alquilo divalentes son -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂- y -CH₂-C(CH₃)₂-. Los ejemplos de grupos alquilo divalentes sustituidos con fluoro que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, por ejemplo, son -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, -C(CH₃)₂-CF₂- y -CF₂-C(CH₃)₂-. Si el número u en un grupo alquilo divalente C_uH_{2u} o el número v en un grupo alquilo divalente C_vH_{2v} es 0 (cero), los dos grupos adyacentes que están unidos a este grupo están directamente unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Por ejemplo, si el grupo R⁴⁰ es el grupo cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-, en donde el grupo está unido al resto de la molécula mediante el resto C_vH_{2v} como se simboliza con la línea terminal (guión) próxima al resto C_vH_{2v} que representa el enlace libre, y el número v allí es 0, el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) está unido directamente a través de un enlace sencillo al átomo de carbono que porta el grupo R⁴⁰. En una realización de la invención, el número m se selecciona entre 0 y 1, en donde todos los números v son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalqueno puede ser 5, 6 ó 7. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, los ejemplos de cicloalqueno son ciclopentilo, ciclohexeno y ciclohepteno. El doble enlace en un grupo cicloalqueno puede estar presente en cualquier posición con respecto al átomo de carbono en la posición 1 mediante el cual el grupo está unido al anillo azaindol, y cicloalqueno pueden entonces ser ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo, por ejemplo. En realizaciones preferidas de la

presente invención, un grupo cicloalquilo, como cicloalquilo (C₃-C₇), en la definición de cualquier grupo se selecciona entre un subgrupo de cualquiera de dos o más de dichos grupos cicloalquilo específicos, por ejemplo entre ciclopropilo y ciclobutilo, o entre ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, o entre ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o entre ciclopentilo y ciclohexilo, o entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De modo similar, en realizaciones preferidas, un grupo cicloalquenilo se selecciona entre un subgrupo de cualquiera de dos o más de dichos grupos cicloalquenilo específicos, por ejemplo entre ciclopentenilo y ciclohexenilo, o entre ciclohexenilo y cicloheptenilo, o entre ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohept-1-enilo y ciclohept-2-enilo, o entre ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo y ciclohept-4-enilo, o entre ciclopent-2-enilo y ciclohex-2-enilo, o entre ciclopent-2-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohept-2-enilo. En una realización de la invención, el átomo de carbono mediante el cual el grupo cicloalquenilo que representa R³⁰ está unido al anillo azaindol, no es parte del doble enlace, es decir, el grupo cicloalquenilo no es un grupo cicloalqu-1-enilo. Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo en general están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄). Es decir, no están sustituidos, es decir, no portan sustituyentes alquilo, o están sustituidos, por ejemplo por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes, por ejemplo por grupos metilo y/o grupos etilo y/o grupos isopropilo y/o grupos terc-butilo, en particular por grupos metilo, en donde los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición. Los ejemplos de grupos sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopentilo, 2,3-dimetil-ciclopentilo, 1-metil-ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 4-isopropil-ciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo son 1-metil-ciclopent-2-enilo, 2-metil-ciclopent-2-enilo, 3-metil-ciclopent-2-enilo, 3,4-dimetil-ciclopent-3-enilo, 1-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-2-enilo, 3-metil-ciclohex-2-enilo, 4-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo, 4-metil-ciclohex-3-enilo, 2,3-dimetil-ciclohex-2-enilo, 4,4-dimetil-ciclohex-2-enilo, 3,4-dimetil-ciclohex-3-enilo. Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo en general están también opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. Es decir, no están sustituidos, es decir, no portan átomos de flúor, o están sustituidos, por ejemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de flúor, preferiblemente por 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor. Los grupos cicloalquilo y los grupos cicloalquenilo pueden también estar sustituidos simultáneamente por flúor y alquilo. Los átomos de flúor pueden estar presentes en cualquier posición y también pueden estar presentes en un sustituyente alquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con fluoro son 1-fluoro-ciclopropilo, 2,2-difluoro-ciclopropilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-fluoro-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluoro-ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo sustituidos con fluoro son 1-fluoro-ciclopent-2-enilo, 1-fluoro-ciclohex-2-enilo, 4-fluoro-ciclohex-2-enilo, 4,4-difluoro-ciclohex-2-enilo. En una realización de la invención, los grupos cicloalquilo no están opcionalmente sustituidos por sustituyentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄). Si un grupo cicloalquilo o grupo cicloalquenilo puede estar sustituido por otros sustituyentes como hidroxilo, como en el caso de un grupo cicloalquilo o grupo cicloalquenilo que representa R³⁰, puede estar sustituido por uno o más de dichos otros sustituyentes como hidroxilo y no por sustituyentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄), o por uno o más de dichos otros sustituyentes y simultáneamente por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄). El número de dichos otros sustituyentes como hidroxilo, que pueden estar presentes en un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo, preferiblemente es 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2, por ejemplo 1. El número total de todos los sustituyentes en un grupo cicloalquilo o grupo cicloalquenilo preferiblemente es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, más preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, por ejemplo 1, 2 ó 3. Dichos otros sustituyentes como hidroxilo pueden estar presentes en cualquier posición, siempre que el compuesto resultante sea lo suficientemente estable y adecuado como subgrupo en un compuesto activo farmacéutico. Preferiblemente, un sustituyente hidroxilo no está presente en la posición 1 de un grupo cicloalquenilo o grupo cicloalquilo que representa R³⁰, y un grupo cicloalquenilo un sustituyente hidroxilo no está presente en un átomo de carbono que es parte del doble enlace. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con hidroxilo son 3-hidroxio-ciclobutilo, 2-hidroxio-ciclopentilo, 3-hidroxio-ciclopentilo, 3,4-dihidroxio-ciclopentilo, 2-hidroxio-ciclohexilo, 3-hidroxio-ciclohexilo, 4-hidroxio-ciclohexilo, 2,3-dihidroxio-ciclohexilo, 2,4-dihidroxio-ciclohexilo, 3,4-dihidroxio-ciclohexilo, 3,5-dihidroxio-ciclohexilo, 3,4,5-trihidroxio-ciclohexilo, 2-hidroxio-cicloheptilo, 3-hidroxio-cicloheptilo, 4-hidroxio-cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo sustituidos con hidroxilo son 5-hidroxio-ciclopent-2-enilo, 4-hidroxio-ciclohex-2-enilo, 5-hidroxio-ciclohex-2-enilo, 6-hidroxio-ciclohex-2-enilo, 6-hidroxio-ciclohex-3-enilo. Los ejemplos del grupo cicloalquilalquilo, que puede estar presente en el grupo cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}, son ciclopropilmetilo-, ciclobutilmetilo-, ciclopentilmetilo-, ciclohexilmetilo-, cicloheptilmetilo-, ciclopropildifluorometilo-, ciclobutildifluorometilo-, ciclopentildifluorometilo-, ciclohexildifluorometilo-, cicloheptildifluorometilo-, 1-ciclopropiletilo-, 2-ciclopropiletilo-, 1-ciclobutiletilo-, 2-ciclobutiletilo-, 1-ciclopentiletilo-, 2-ciclopentiletilo-, 1-ciclohexiletilo-, 2-ciclohexiletilo-, 1-cicloheptiletilo-, 2-cicloheptiletilo-.

Un grupo tetrahidropirano que representa R³⁰, en donde el grupo puede además estar designado como grupo oxanilo o grupo tetrahidro-2H-pirano, puede estar enlazado mediante cualquier átomo de carbono y puede ser tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo. Preferiblemente, tetrahidropirano es tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo. En una realización de la invención, tetrahidropirano es tetrahidropiran-4-ilo.

En los grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualesquiera posiciones. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en la posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6 o posición 3,4,5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, de los cuales uno, dos, tres o cuatro sustituyentes pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, el

átomo de carbono de anillo no sustituido puede estar presente en la posición 2, posición 3 o posición 4. Si un grupo fenilo polisustituido, o grupo heteroarilo porta sustituyentes diferentes, cada uno de los sustituyentes puede estar presente en cualquier posición adecuada, y la invención comprende todos los isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. Preferiblemente, un grupo fenilo sustituido, y asimismo un grupo heteroarilo sustituido, porta 1, 2 ó 3, en particular 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes. En realizaciones preferidas de la invención, los sustituyentes en los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan entre cualquier subgrupo de los sustituyentes enumerados en la definición respectiva, por ejemplo sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, o entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y ciano, o entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en el caso de un grupo fenilo o grupo heteroarilo que representa R²⁰, en donde todos los grupos alquilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos por uno o más átomos de flúor y, como ejemplo de sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, los sustituyentes que comprenden el grupo CF₃ (trifluorometilo), tales como CF₃ propiamente dicho, CF₃-O- o CF₃-S- pueden incluirse en cada lista de sustituyentes, además de los sustituyentes que comprenden alquilo no sustituido.

En un grupo heteroarilo, que es un residuo de un sistema de anillos heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, monocíclico, los heteroátomos del anillo indicados en la definición del grupo pueden estar presentes en cualquier combinación y pueden estar presentes en cualquier posición adecuada, siempre que el grupo esté acorde a su definición y el compuesto resultante de la fórmula I sea estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. Aquel de los átomos de nitrógeno del anillo a los que se hace referencia específicamente en la definición del grupo heteroarilo, que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente tal como alquilo, es el átomo de nitrógeno del anillo en un sistema de anillos de 5 miembros tal como pirrol, pirazol, imidazol o triazol al cual está unido un grupo o átomo exocíclico. Los ejemplos de sistemas de anillos de los cuales puede derivar un grupo heteroarilo son pirrol, furan, tiofeno, imidazol, pirazol, triazoles tales como [1,2,3]triazol y [1,2,4]triazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), oxadiazoles tales como [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol y [1,2,5]oxadiazol, tiadiazoles tales como [1,3,4]tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazinas tales como [1,2,3]triazina, [1,2,4]triazina y [1,3,5]triazina. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo comprende uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, en otra realización de la invención, heteroarilo comprende un heteroátomo del anillo, que se define como se indica. En otra realización, heteroarilo se selecciona de tiofenilo, tiazolilo y piridinilo. En otra realización, heteroarilo se selecciona de tiofenilo y piridinilo. En otra realización, heteroarilo es tiofenilo. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo tiofenilo (grupo tienilo) puede ser tiofen-2-ilo (2-tienilo) o tiofen-3-ilo (3-tienilo), furanilo puede ser furan-2-ilo o furan-3-ilo, piridinilo (piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, pirazolilo puede ser 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2H-pirazol-3-ilo, imidazolilo puede ser 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 3H-imidazolil-4-ilo, tiazolilo puede ser tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo puede ser 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo o 4H-[1,2,4]triazol-3-ilo.

En los grupos heteroarilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición, por ejemplo en un grupo tiofen-2-ilo o un grupo furan-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo tiofen-3-ilo o grupo furan-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo piridin-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. Preferiblemente, un grupo heteroarilo sustituido está sustituido por uno, dos o tres, en particular uno o dos, por ejemplo, un sustituyente idéntico o diferente. Si un átomo de nitrógeno del anillo que está presente puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, el sustituyente en este átomo de nitrógeno puede ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo un grupo terc-butilo, por ejemplo, en donde los grupos también pueden estar monosustituidos o polisustituidos por flúor. En general, los átomos de nitrógeno del anillo adecuados en un anillo aromático de un grupo heteroarilo, por ejemplo el átomo de nitrógeno en un grupo piridinilo o un átomo de nitrógeno en un grupo [1,2,5]oxadiazolilo, y el átomo de nitrógeno del anillo en el anillo de 6 miembros del resto azaindol pueden también portar un sustituyente óxido -O⁻ y los compuestos de la fórmula I estar, por lo tanto, presentes en la forma de un N-óxido.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, en particular, flúor o cloro.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos o en el anillo diazacicloalcano representado en la fórmula I, pueden todos, independientemente unos de otros, tener la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto como antipodas levorrotatorios como dextrorrotatorios, en forma enantioméricamente pura y sustancialmente enantioméricamente pura, y en forma de racematos, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y sustancialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y sustancialmente pura y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede ocurrir en anillos cicloalcano sustituidos y en el

anillo diazacicloalcano representado en la fórmula I, por ejemplo. La preparación de los estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede llevarse a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I son en particular sales con un componente de sal no tóxico y preferiblemente son sales que se pueden usar en farmacia. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (HO-CO-) o un grupo ácido sulfónico ($\text{HO-S(O)}_2\text{-}$) y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, o amoníaco o compuestos amino orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de la fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se llevan a cabo según procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Debido a la estabilidad fisiológica y química, las sales ventajosas de grupos ácidos son, en muchos casos, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amonio, que también pueden portar uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir protonable, por ejemplo un grupo amino, el resto diazacicloalcano representado en la fórmula I en caso de que R^{10} sea hidrógeno, u otro heterociclo básico tal como el anillo de 6 miembros en el resto azaindol, pueden estar presentes en la forma de sus sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que en general se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Usualmente, en particular en el caso de sales de adición de ácido de un compuesto que contiene dos o más grupos básicos, en una sal obtenida, la relación de los componentes de sal puede desviarse hacia arriba o hacia abajo de la relación estequiométrica, tal como la relación molar 1:1 ó 1:2, en el caso de la sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I que contiene uno o dos grupos básicos con un ácido monovalente, y variar dependiendo de las condiciones aplicadas. La presente invención comprende además sales que contienen los componentes en una relación no estequiométrica, y una indicación de que una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I contiene un ácido en una cantidad molar doble, por ejemplo, también permite una cantidad inferior o superior de ácido en la sal obtenida, por ejemplo, aproximadamente 1,8 o aproximadamente 2,1 mol de ácido por mol de compuesto de la fórmula I. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas (betaínas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula I, que debido a la baja tolerabilidad fisiológica no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. También son un objeto de la presente invención los solvatos de los compuestos de fórmula I y sus sales, tales como hidratos y aductos con alcoholes como los alcanoles ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en particular solvatos farmacéuticamente aceptables.

El grupo A se selecciona preferiblemente entre O, S, NCH_3 y $\text{C(R}^a)_2$, más preferiblemente entre O, S y $\text{C(R}^a)_2$, particular y preferiblemente entre O y $\text{C(R}^a)_2$. En una realización de la invención, el grupo A se selecciona entre O y S. En otra realización de la invención, el grupo A es O, en otra realización, el grupo A es $\text{C(R}^a)_2$.

Si los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) divalente, dicho grupo alquilo está preferiblemente unido al átomo de carbono que porta los grupos R^a vía dos átomos de carbono distintos, y forma, junto con el átomo de carbono que porta los grupos R^a , un anillo cicloalcano al cual están unidos el anillo azaindol representado en la fórmula I y el grupo R^{20} en la posición del mismo anillo. Dicho anillo cicloalcano, como un anillo cicloalcano en los compuestos de la fórmula I en general, puede portar uno o más grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo uno, dos, tres o cuatro grupos metilo, y/o uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor. Preferiblemente, dicho anillo cicloalcano es un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, que pueden estar todos sin sustituir o sustituidos con alquilo y/o flúor, como se indica. En una realización de la invención, dicho anillo cicloalcano es un anillo ciclopropano que puede no estar sustituido o estar sustituido por alquilo y/o flúor como se indica, es decir, en esta realización el grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) divalente es un grupo etano-1,2-diilo (grupo 1,2-etileno) que no está sustituido o está sustituido con alquilo y/o flúor, como se indica. Preferiblemente, el grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) divalente es un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_5$), más preferiblemente un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), por ejemplo un grupo alquilo C_2 . En una realización de la invención, los grupos R^a se seleccionan entre hidrógeno y flúor, en otra realización entre hidrógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en donde los dos grupos R^a son independientes uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, o en todas estas realizaciones, los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) divalente. En una realización de la invención, los grupos R^a son idénticos o diferentes seleccionados entre hidrógeno y flúor, en otra realización, son grupos idénticos y diferentes seleccionados entre hidrógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$). En otra realización de la invención, los grupos R^a son idénticos y se seleccionan entre hidrógeno, flúor y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) divalente. En otra realización de la invención, los grupos R^a son ambos

hidrógeno o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C_2-C_8) divalente. En otra realización de la invención, los grupos R^a son ambos hidrógeno, es decir, el grupo $C(R^a)_2$ que representa el grupo A es el grupo CH_2 . Un grupo alquilo (C_1-C_4) que representa R^a preferiblemente es metilo.

En el resto diazacicloalcano representado en la fórmula I, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, particular y preferiblemente uno o dos, por ejemplo uno, de los grupos R, que son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, se definen como anteriormente o como a continuación y se seleccionan entre todas las denotaciones comprendidas por la definición que incluye hidrógeno, y todos los otros grupos R son hidrógeno. En una realización de la invención, todos los grupos R son hidrógeno y el resto diazacicloalcano representado en la fórmula I es un anillo piperazina, anillo homopiperazina o anillo 1,5-diazocano, en particular un anillo piperazina, que porta el grupo R^{10} pero no está sustituido por sustituyentes en los átomos de carbono del anillo. Los grupos R que son diferentes de hidrógeno pueden estar presentes en cualquier posición del resto diazacicloalcano, siempre que el compuesto resultante de la fórmula I sea estable y adecuado como subgrupo en un compuesto activo farmacéutico. En una realización de la invención, los grupos alquil (C_1-C_4)-O- que representan R no están unidos a los átomos de carbono en el anillo diazacicloalcano representado en la fórmula I que son adyacentes a un átomo de nitrógeno del anillo. Preferiblemente, solamente uno o dos, por ejemplo solamente uno de los grupos R son alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización de la invención, los grupos R se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4)-, fenilalquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-CO- C_uH_{2u-} y R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , en otra realización entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), fenilalquilo (C_1-C_4) y R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , en otra realización entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) y R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , en otra realización entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) e hidroxialquilo (C_1-C_4), en otra realización entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , en otra realización entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre hidrógeno y R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, y fenilo está opcionalmente sustituido como se indica. En una realización de la invención, uno de los grupos R se selecciona entre alquil (C_1-C_4)-O-CO- C_uH_{2u-} y R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , y en particular es R^1 -NH-CO- C_uH_{2u-} , y todos los otros grupos R son hidrógeno. Los grupos R que son distintos de hidrógeno pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del anillo en el anillo diazacicloalcano representado en la fórmula I. En el caso de que dos o más grupos R estén presentes, que sean distintos de hidrógeno, un átomo de carbono del anillo puede portar o bien uno o dos de dichos grupos R que son diferentes de hidrógeno. En caso de que el anillo diazacicloalcano representado en la fórmula I sea un anillo piperazina que porta un grupo R distinto de hidrógeno, este grupo R puede estar presente en la posición 2 o en la posición 3 con respecto al átomo de nitrógeno del anillo que está unido al grupo CO representado en la fórmula I. En caso de que el anillo diazacicloalcano representado en la fórmula I sea un anillo piperazina que porta dos grupos R distintos de hidrógeno, estos grupos R pueden estar ambos presentes en la posición 2, o pueden estar presentes en la posición 3, o pueden estar presentes en las posiciones 2 y 3, o en las posiciones 2 y 5, o en las posiciones 2 y 6, o en las posiciones 3 y 5, con respecto al átomo de nitrógeno del anillo que está unido al grupo CO representado en la fórmula I, en donde en caso de dos grupos R distintos, cada uno de ellos puede estar presente en cada posición. En una realización de la invención, el número u se selecciona entre 0 y 1, en otra realización, u se selecciona entre 1 y 2, en otra realización u es 0, en otra realización u es 1, en otra realización u es 2, en donde todos los números son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, R^1 se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) y H_2N -CO-alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_4) e hidroxi-alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_4) y H_2N -CO-alquilo (C_1-C_4). En una realización de la invención, R^1 es hidrógeno, en otra realización R^1 es alquilo (C_1-C_4), en otra realización, R^1 es hidroxi-alquilo (C_1-C_4), en otra realización R^1 es H_2N -CO-alquilo (C_1-C_4).

R^{10} preferiblemente se selecciona entre hidrógeno y alquil (C_1-C_6)-O-CO-, más preferiblemente entre hidrógeno y alquil (C_1-C_4)-O-CO-. En una realización de la invención, R^{10} es hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{20} se selecciona entre fenilo y heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona entre tiofenilo, tiazolilo y piridinilo, en otra realización entre fenilo y heteroarilo, en donde heteroarilo es tiofenilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En otra realización de la invención, R^{20} es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, hidroxi y ciano. Preferiblemente, el número de sustituyentes en un grupo sustituido R^{20} es uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, por ejemplo uno o dos. Los sustituyentes en un grupo sustituido R^{20} pueden estar presentes en los átomos de carbono en cualesquiera posiciones como se indicó anteriormente con respecto a los grupos fenilo y heteroarilo sustituidos en general. Por lo tanto, por ejemplo, en el caso de un grupo fenilo monosustituido que representa R^{20} , el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4 y, en el caso de un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2 y 3, o en las posiciones 2 y 4, o en las posiciones 2 y 5, o en las posiciones 2 y 6, o en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. Asimismo, un grupo fenilo trisustituido que representa R^{20} puede portar los sustituyentes en cualesquiera posiciones y puede ser un grupo tal como 3-cloro-2,6-dimetil-fenilo, 3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo, 6-cloro-3-fluoro-2-metil-fenilo o 2-cloro-3-fluoro-6-metil-fenilo, por ejemplo, en caso de un grupo fenilo trisustituido por flúor y/o cloro, y metilo. Los sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo R^{20} preferiblemente se seleccionan entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ - y

ciano, más preferiblemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, más particular y preferiblemente entre halógeno y alquilo (C₁-C₄), por ejemplo entre cloro, flúor y metilo, en donde en una realización de la invención, los grupos alquilo en los sustituyentes del grupo R²⁰ pueden no estar sustituidos o estar sustituidos por uno o más átomos de flúor y, como ejemplo de sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, los sustituyentes que comprenden el grupo trifluorometilo, tales como CF₃ propiamente dicho, CF₃-O- o CF₃-S-, pueden incluirse en cada lista de sustituyentes, además de los sustituyentes que comprenden alquilo no sustituido y, en otra realización de la invención, los grupos alquilo en los sustituyentes del grupo R²⁰ no están sustituidos por flúor, y en esta última realización dicho alquilo significa así alquilo no sustituido. Los grupos específicos, además de los grupos específicos anteriormente mencionados, que pueden representar el grupo R²⁰ y entre los cuales, o entre cualquier subgrupo de los cuales, se puede seleccionar R²⁰ en los compuestos de la fórmula I, incluyen fenilo, es decir fenilo no sustituido, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-6-metil-fenilo, 3-fluoro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 5-fluoro-2-metil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-cloro-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metil-fenilo, 2-cloro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 3-cloro-5-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 2-metoxi-3-metil-fenilo, 2-metoxi-4-metil-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-metoxi-6-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-5-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 5-metoxi-2-metil-fenilo, por ejemplo.

En una realización de la invención, R³⁰ se selecciona entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇), tetrahidropirranilo y fenilo, en otra realización entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇) y fenilo, en otra realización entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₃-C₇) y tetrahidropirranilo, en otra realización entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇), fenilo y heteroarilo, en otra realización entre cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo, en otra realización entre cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquenilo (C₅-C₇), en otra realización entre cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo y heteroarilo están todos opcionalmente sustituidos como se indica y cicloalquilo preferiblemente es cicloalquilo (C₅-C₇), más preferiblemente cicloalquilo (C₅-C₆), por ejemplo ciclohexilo, cicloalquenilo preferiblemente es cicloalquenilo (C₅-C₆), por ejemplo ciclohexenilo, y heteroarilo preferiblemente se selecciona entre tiofenilo y piridinilo y más preferiblemente es tiofenilo. En otra realización de la invención, R³⁰ es fenilo que está opcionalmente sustituido como se indica. Preferiblemente, el número de sustituyentes en un grupo sustituido R³⁰ es uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, particular y preferiblemente uno o dos, por ejemplo uno. Los sustituyentes en un grupo sustituido R³⁰ pueden estar presentes en los átomos de carbono en cualesquiera posiciones como se indicó anteriormente con respecto a los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo y heteroarilo sustituidos en general. Por ejemplo, en el caso de un grupo fenilo monosustituido que representa R³⁰, el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4 y, en el caso de un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2 y 3, o en las posiciones 2 y 4, o en las posiciones 2 y 5, o en las posiciones 2 y 6, o en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. Los sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que representa R³⁰ preferiblemente se seleccionan entre flúor, metilo e hidroxilo, por ejemplo entre flúor y metilo. En una realización de la invención, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que representan R³⁰ son hidroxilo. En otra realización de la invención, un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que representa R³⁰ no está sustituido. Los sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo fenilo o heteroarilo que representa R³⁰ preferiblemente se seleccionan entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-CO-NH-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquil (C₁-C₆)-O-, hidroxilo-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-NH-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y ciano, más preferiblemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y ciano, particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, especial y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, por ejemplo entre halógeno, alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O- o entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquil (C₁-C₄), en donde en una realización de la invención los grupos alquilo en los sustituyentes en los grupos fenilo y heteroarilo que representan R³⁰ pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más átomos de flúor y, como ejemplo de sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, los sustituyentes que comprenden el grupo trifluorometilo tal como CF₃ propiamente dicho, CF₃-O- o CF₃-S- pueden incluirse en cada lista de sustituyentes, además de los sustituyentes que comprenden alquilo no sustituido, y en otra realización de la invención, los grupos alquilo en los sustituyentes del grupo R³⁰ no están sustituidos por flúor, y en esta última realización, dicho alquilo significa así alquilo no sustituido. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) en un sustituyente en R³⁰ es un grupo alquilo (C₁-C₄). En una realización de la invención, los sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo fenilo o heteroarilo que representa R³⁰ se seleccionan entre halógeno, preferiblemente entre flúor, cloro y bromo, más preferiblemente entre flúor y cloro. Los grupos específicos que

pueden ocurrir como el grupo R^{30} y entre los cuales, o entre cualquier subgrupo de los cuales, se puede seleccionar R^{30} en los compuestos de la fórmula I, incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopent-2-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohept-2-enilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 3-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroxi-cicloheptilo, 3-hidroxi-cicloheptilo, 4-hidroxi-cicloheptilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, 3,3-dimetil-ciclohexilo, 4,4-dimetil-ciclohexilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, fenilo, es decir, fenilo no sustituido, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-(2-metoxietoxi)-fenilo, 3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 4-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-(3-metoxipropoxi)-fenilo, 3-(3-metoxipropoxi)-fenilo, 4-(3-metoxipropoxi)-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 4-hidroxipiridin-3-ilo, 5-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, 3-hidroxi-piridin-4-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 3-metoxi-piridin-4-ilo, por ejemplo.

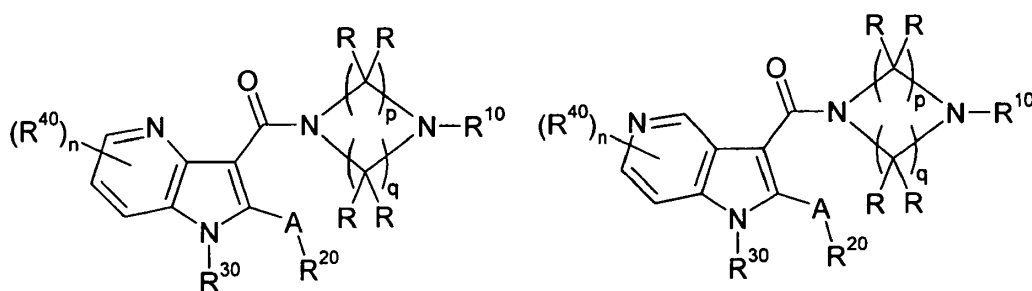
Los sustituyentes R^{40} pueden estar presentes en átomos de carbono del anillo en cualquiera de las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 y/o 7 en el anillo de 6 miembros del resto azaindol en la fórmula I, siempre que el átomo del anillo en la posición respectiva sea un átomo de carbono. En caso de que el número n de los sustituyentes R^{40} sea inferior a 3, todos los átomos de carbono en las posiciones 4, 5, 6 y 7 del anillo azaindol que no porten un sustituyente R^{40} portarán un átomo de hidrógeno, es decir, los grupos respectivos Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 serán grupos CH. En caso de que el número n sea 0, todos los átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 del anillo azaindol portan átomos de hidrógeno. Preferiblemente, el número n de los sustituyentes R^{40} es 0, 1 ó 2, más preferiblemente 0 ó 1. En una realización de la invención, el número n es 1. En otra realización, el número n es 0, es decir, ningún sustituyente R^{40} está presente en el compuesto de la fórmula I. R^{40} preferiblemente se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenilalquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, fenil-O-alquil (C_1-C_4)-O-, di(alquil (C_1-C_4))N-alquil (C_1-C_4)-O-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) m -, HO-CO-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-, H_2N -CO- y ciano, más preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, fenil-O-alquil (C_1-C_4)-O-, di(alquil (C_1-C_4))N-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O-, HO-CO-, alquil (C_1-C_4)-O-CO- y H_2N -CO-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, fenil-O-alquil (C_1-C_4)-O-, di(alquil (C_1-C_4))N-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O-, HO-CO-, alquil (C_1-C_4)-O-CO- y H_2N -CO-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, especial y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO- y H_2N -CO-, en donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, y en donde todos los grupos fenilo están, independientemente unos de otros, opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización de la invención, R^{40} se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-alquil (C_1-C_4)-O- y H_2N -CO-, preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO- y H_2N -CO-, en donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes. En otra realización de la invención, R^{40} se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O- y alquil (C_1-C_4)-S(O) m -, preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O- y alquil (C_1-C_4)-O-CO- y alquil (C_1-C_4)-S(O) m -, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O- y HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi y alquil (C_1-C_4)-O-, en donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, y en donde todos los grupos fenilo están, independientemente unos de otros, opcionalmente sustituidos como se indica. Preferiblemente, no más de dos de los sustituyentes R^{40} son NO_2 . En una realización de la invención, el número n se selecciona entre 1, 2 y 3, preferiblemente entre 1 y 2, y puede ser 1, por ejemplo. Es decir, en esta última realización, por lo menos un sustituyente R^{40} está presente en los compuestos de la fórmula I, preferiblemente uno o dos sustituyentes R^{40} , por ejemplo, un sustituyente R^{40} .

En una realización de la invención, por lo menos un sustituyente R^{40} que puede estar presente en los compuestos de la fórmula I, preferiblemente uno o dos sustituyentes R^{40} , por ejemplo un sustituyente R^{40} , es un sustituyente en el que el átomo dentro del sustituyente mediante el cual está unido al átomo de carbono en el anillo de 6 miembros del resto azaindol, es un átomo de oxígeno, es decir, se selecciona entre hidroxi, alquil (C_1-C_4)-O-, cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-, fenil-alquil (C_1-C_4)-O-, heteroaril-alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxi-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-alquil (C_1-C_4)-O-, fenil-O-alquil (C_1-C_4)-O-, heteroaril-O-alquil (C_1-C_4)-O-, di(alquil (C_1-C_4))N-alquil (C_1-C_4)-O-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, H_2N -CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O- y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -NH-CO-O-, en donde dichos sustituyentes son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, y en donde

todos los grupos fenilo y heteroarilo pueden estar, independientemente unos de otros, sustituidos como se indica. Preferiblemente, dichos sustituyentes se seleccionan entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, hidroxilo-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-O- y alquil (C₁-C₄)-NH-CO-O-, y más preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-COO-, particular y preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O- y di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O-, más particular y preferiblemente se seleccionan entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O- y fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O-, especial y preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, más especial y preferiblemente entre hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄). En una realización, dichos sustituyentes se seleccionan entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, hidroxilo-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, H₂N-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-COO- y alquil (C₁-C₄)-NH-CO-O-, preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O- y H₂N-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, más preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, particular y preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, más particular y preferiblemente entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O y HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, en donde dichos sustituyentes son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes. Si además de dichos sustituyentes unidos por un átomo de oxígeno, están presentes otros sustituyentes R⁴⁰ en un compuesto de la fórmula I, se seleccionan entre todos los otros significados de R⁴⁰ anteriormente mencionados, y preferiblemente se seleccionan entre halógeno y alquilo (C₁-C₄), en donde todos esos otros sustituyentes son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes. En una realización, uno de dichos sustituyentes R⁴⁰ unido vía un átomo de oxígeno está presente en un átomo de carbono del anillo en la posición 5 o en un carbono del anillo en la posición 6.

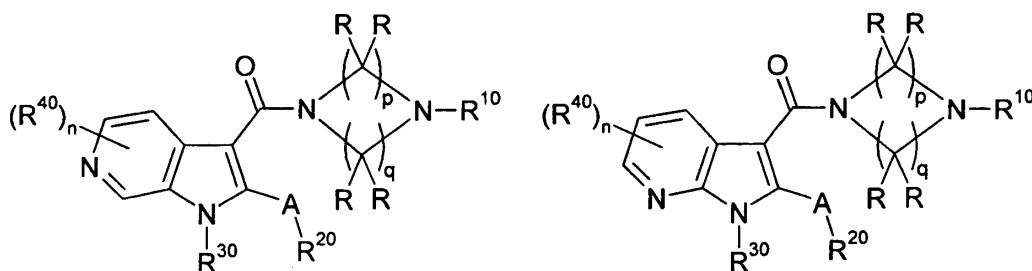
En un compuesto de la fórmula I que contiene un sustituyente R⁴⁰, el sustituyente puede estar presente en un átomo de carbono del anillo en la posición 4 o la posición 5 o la posición 6 o la posición 7 del anillo azaindol. En un compuesto de la fórmula I que contiene dos sustituyentes R⁴⁰, los sustituyentes pueden estar presentes en átomos de carbono del anillo en las posiciones 4 y 5 o en las posiciones 4 y 6 o en las posiciones 4 y 7 o en las posiciones 5 y 6 o en las posiciones 5 y 7 o en las posiciones 6 y 7 del anillo azaindol. En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I contienen cero, uno o dos sustituyentes R⁴⁰ en donde los sustituyentes R⁴⁰ están presentes en los átomos de carbono del anillo en la posición 4 o en la posición 5 o en las posiciones 4 y 5, y los otros átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 portan átomos de hidrógeno. En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I contienen cero, uno o dos sustituyentes R⁴⁰, en donde los sustituyentes R⁴⁰ están presentes en los átomos de carbono del anillo en la posición 4 o en la posición 6 o en las posiciones 4 y 6, y los otros átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 portan átomos de hidrógeno. En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I contienen cero, uno o dos sustituyentes R⁴⁰, en donde los sustituyentes R⁴⁰ están presentes en los átomos de carbono del anillo en la posición 4 o en la posición 7 o en las posiciones 4 y 7, y los otros átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 portan átomos de hidrógeno. En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I contienen cero, uno o dos sustituyentes R⁴⁰, en donde los sustituyentes R⁴⁰ están presentes en los átomos de carbono del anillo en la posición 5 o en la posición 6 o en las posiciones 5 y 6, y los otros átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 portan átomos de hidrógeno. En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I contienen cero, uno o dos sustituyentes R⁴⁰, en donde los sustituyentes R⁴⁰ están presentes en el carbono del anillo en la posición 5 o en la posición 7 o en las posiciones 5 y 7, y los otros átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 portan átomos de hidrógeno. En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I contienen cero, uno o dos sustituyentes R⁴⁰ en donde los sustituyentes R⁴⁰ están presentes en los átomos de carbono del anillo en la posición 6 ó 7, o en las posiciones 6 y 7, y los otros átomos de carbono del anillo en las posiciones 4, 5, 6 y 7 portan átomos de hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo Y¹ es nitrógeno y los grupos Y², Y³ y Y⁴ son grupos CH idénticos o diferentes, o CR⁴⁰, es decir el compuesto de la fórmula I, es un derivado 4-azaindol (1H-pirrolo[3,2-b]piridina) de la fórmula Ia. En otra realización de la invención, el grupo Y² es nitrógeno y los grupos Y¹, Y³ e Y⁴ son grupos CH or CR⁴⁰ iguales o diferentes, es decir, el compuesto de fórmula I es un derivado de 5-azaindol (1H-pirrolo[3,2-c]piridina) de fórmula Ib. En otra realización de la invención, el grupo Y³ es nitrógeno y los grupos Y¹, Y² y Y⁴ son grupos CH idénticos o diferentes, o CR⁴⁰, es decir el compuesto de la fórmula I, es un derivado 6-azaindol (1H-pirrolo[2,3-c]piridina) de la fórmula Ic. En otra realización de la invención, el grupo Y³ es nitrógeno y los grupos Y¹, Y² y Y³ son grupos CH idénticos o diferentes, o CR⁴⁰, es decir el compuesto de la fórmula I, es un derivado 7-azaindol (1H-pirrolo[2,3-b]piridina) de la fórmula Id. A, R, R¹⁰, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, n, p y q en las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id se definen como en la fórmula I.



Ia

Ib

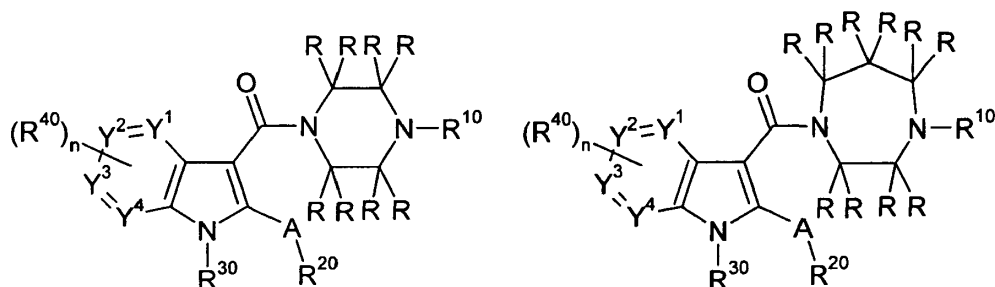


Ic

Id

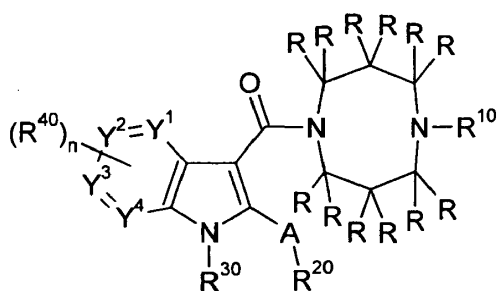
En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de cualesquiera dos o tres de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia o de la fórmula Id, o un compuesto de la fórmula Ib o de la fórmula Ic, o un compuesto de la fórmula Ia o de la fórmula Ic o de la fórmula Id. En otros términos, en estas tres últimas realizaciones ilustrativas, uno de los grupos Y^1 y Y^4 en la fórmula I es N y el otro de Y^1 y Y^4 , como también Y^2 y Y^3 , son grupos CH o CR^{40} idénticos o diferentes, o uno de los grupos Y^2 y Y^3 en la fórmula I es N y el otro de Y^2 y Y^3 , como también Y^1 y Y^4 , son grupos CH o CR^{40} idénticos o diferentes, o uno de los grupos Y^1 , Y^3 y Y^4 en la fórmula I es N y los otros de Y^1 , Y^3 y Y^4 , como también Y^2 , son grupos CH o CR^{40} idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, el número p es 2 y el número q se selecciona entre 2 y 3. En otra realización de la invención, tanto p como q son 2, es decir, el anillo de diazacycloalcano representado en la fórmula I es un anillo de piperazina y el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ie. En otra realización de la invención, p es 2 y q es 3, es decir, el anillo de diazacycloalcano representado en la fórmula I es un anillo de homopiperazina y el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula If. En otra realización de la invención, tanto p como q son 3, es decir, el anillo diazacycloalcano representado en la fórmula I es un anillo 1,5-diazocano y el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ig. A, R, R^{10} , R^{20} , R^{30} , R^{40} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y n en las fórmulas Ie, If y Ig se definen como en la fórmula I.



Ie

If



I g

En los compuestos preferidos de la invención, uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las definiciones preferidas de los elementos o en cualquier realización específica y/o pueden tener uno o más de los significados específicos que se mencionan como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más definiciones y realizaciones preferidas y/o significados específicos son sujeto de la presente invención. Además, con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula I, todas sus formas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son sujeto de la presente invención. De modo similar, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en este documento, como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son sujeto de la presente invención. En particular, un sujeto de la invención consiste en todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y sus solvatos fisiológicamente aceptables.

Como ejemplo de los compuestos de la invención en los que uno cualquiera o más elementos estructurales se definen en las definiciones preferidas, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en los que p y q son ambos 2, R¹⁰ es hidrógeno y A se selecciona entre O y C(R^a)₂, es decir, los compuestos de la fórmula Ie en donde R¹⁰ es hidrógeno y A se selecciona entre O y C(R^a)₂, y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquiera de las definiciones o realizaciones preferidas de la invención, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro de dichos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, en donde

A se selecciona entre O, S, NCH₃ y C(R^a)₂;

R^a se selecciona entre hidrógeno, flúor y metilo, en donde los dos grupos R^a son independientes uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente;

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), fenil-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-C_uH_{2u}- y R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-, en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

R¹ se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) y H₂N-CO-alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquil (C₁-C₆)-O-CO- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-CO-;

R²⁰ se selecciona entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, hidroxi y ciano;

R³⁰ se selecciona entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalqueno (C₅-C₇), tetrahidropirano, fenilo y heteroarilo, en donde cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o

diferentes seleccionados flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6), hidroxil, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m- y ciano;

- 5 R^{40} se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), hidroxil, alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxil-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, fenil-O-alquil (C_1-C_4)-O-, di(alquil (C_1-C_4))N-alquil (C_1-C_4)-O-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, HO-CO-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-, H_2N-CO- y ciano, en donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

uno de los grupos Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es N y los otros son grupos CH o CR^{40} idénticos o diferentes;

heteroarilo se selecciona entre tiofenilo y piridinilo;

m se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

- 15 n se selecciona entre 0, 1 y 2;

p es 2 y q se seleccionan entre 2 y 3;

u se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números u son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

v se selecciona entre 0, 1 y 2;

- 20 donde todos los grupos alquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4), a menos que se especifique lo contrario;

- 25 en donde todos los grupos fenilo presentes en R y R^{40} , independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)₂- y ciano.

Otro de dichos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, en donde

- 30 A se selecciona entre O, S y $C(R^a)_2$;

R^a se selecciona entre hidrógeno, flúor y metilo, en donde los dos grupos R^a son independientes uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente;

- 35 R se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-CO- C_uH_{2u} - y $R^1-NH-CO-C_uH_{2u}$ -, en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

R^1 se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4) y H_2N-CO -alquilo (C_1-C_4);

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquil (C_1-C_6)-O-CO- y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-O-CO-;

R^{20} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, hidroxil y ciano;

- 5 R^{30} se selecciona entre cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7) y fenilo, en donde cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6), hidroxil, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O) $_m$ - y ciano;
- 10 R^{40} se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4)-, hidroxil, alquil (C_1-C_4)-O-, hidroxil-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, HO-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-CO-O-, alquil (C_1-C_4)-NH-CO-O- y alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, en donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;
- uno de los grupos Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es N y los otros son grupos CH o CR^{40} idénticos o diferentes;
- m se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;
- n se selecciona entre 0, 1 y 2;
- 15 p y q son 2;
- u se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números u son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;
- v se selecciona entre 0, 1 y 2;
- 20 donde todos los grupos alquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;
- en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4), a menos que se especifique lo contrario;
- 25 en donde todos los grupos fenilo presentes en R y R^{40} , independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_2$ - y ciano.
- Otro de dichos ejemplos son los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, en donde
- A se selecciona entre O y $C(R^a)_2$;
- 30 R^a es hidrógeno;
- R se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4) y R^1 -NH-CO- $C_{10}H_{2u}$ -, en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;
- R^1 se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), hidroxil-alquilo (C_1-C_4) y H_2N -CO-alquilo (C_1-C_4);
- R^{10} es hidrógeno;
- 35 R^{20} es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno y alquilo (C_1-C_4);
- R^{30} se selecciona entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7) y fenilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxil, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_6)-O-;

R^{40} se selecciona entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-CO- y H_2N-CO- , en donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

uno de los grupos Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es N y los otros son grupos CH o CR^{40} idénticos o diferentes;

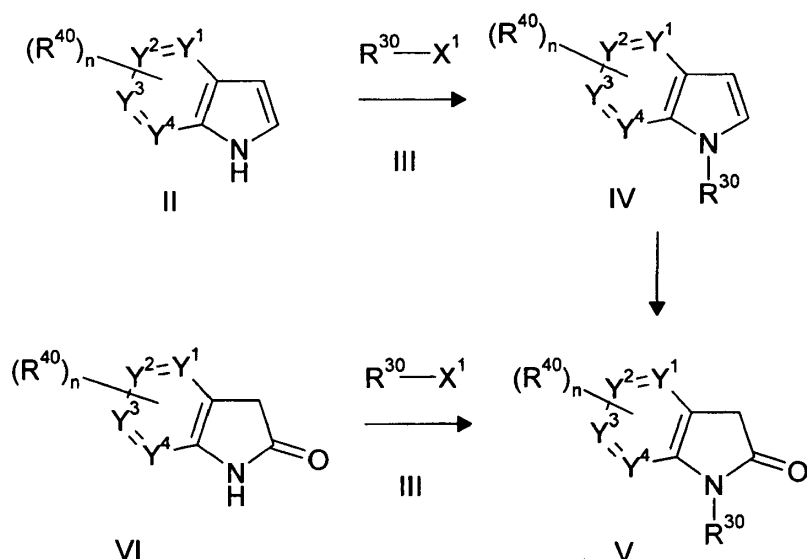
5 n se selecciona entre 0, 1 y 2;

p y q son 2;

u se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números u son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

10 donde todos los grupos alquilo, independientes unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.

Otro sujeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales y solvatos, que se señalan a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de la fórmula I se puede llevar a cabo haciendo reaccionar primero un azaindol de la fórmula II en el átomo de nitrógeno del anillo, en el anillo de 5 miembros, con un compuesto alquilante o arilante de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IV que luego se convierte a una 1,3-dihidro-azaindol-2-ona (azaioxindol) de la fórmula V.



Los grupos R^{30} , R^{40} , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 y el número n en los compuestos de las fórmulas II, III, IV y V se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte en el grupo final. El grupo X^1 en los compuestos de la fórmula III es un grupo sustituible que permite una reacción de sustitución nucleófila o una reacción de otro tipo mecanístico, incluyendo reacciones radicales y reacciones catalizadas por metales de transición, lo que resulta en el reemplazo de dicho grupo sustituible por el átomo de nitrógeno del anillo en el anillo de 5 miembros del compuesto de la fórmula II, por ejemplo, halógeno o un grupo arilsulfonilo o alquilsulfonilo o un grupo que contiene boro.

En caso de que R^{30} sea fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido que esté sustituido con un grupo que acepta electrones adecuados o comprende un anillo heterocíclico deficiente de electrones, o R^{30} sea cicloalquilo o cicloalqueno opcionalmente sustituido o sea tetrahidropirano, X^1 podrá ser halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o un grupo arilsulfonilo o alquilsulfonilo tal como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, nitrobenzenosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, y la reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones de una reacción de sustitución nucleófila, usualmente en un disolvente, por ejemplo un disolvente aprótico inerte tal como éter, por ejemplo tetrahidrofurano (THF), dioxano (1,4-dioxano) o éter dimetilico de etilenglicol (DME), una amida como dimetilformamida (DMF) o N-metil-pirrolidin-2-ona (NMP) o sulfóxido de dimetilo (DMSO) o sus mezclas, y en presencia de una base tal como un alcoholato, por ejemplo etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, un hidruro como hidruro de sodio, una amida como amida de sodio o diisopropilamida de litio, un carbonato como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una amina como etildiisopropilamina.

En caso de que R^{30} sea fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, X^1 podrá ser cloro, bromo o yodo, es decir, el compuesto de la fórmula III ser un clorobenceno, bromobenceno, yodobenceno, cloroheteroareno, bromoheteroareno o yodoheteroareno opcionalmente sustituido, y la reacción de los compuestos de la fórmula II y III podrá llevarse a cabo bajo condiciones de reacción de arilación Ullmann en presencia de un compuesto de cobre catalítico, por ejemplo bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) o acetilacetato de cobre (II), a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 150 °C, usualmente en un disolvente aprótico inerte tal como DMSO, DMF, NMP, acetonitrilo, dioxano o tolueno en presencia de una base tal como carbonato, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio, o un fosfato, como fosfato de potasio tribásico, y favorablemente una amina, como N,N'-dimetiletilendiamina, 1,2-diaminociclohexano, prolina o 8-hidroxiquinolina. La reacción de arilación, como las otras reacciones efectuadas en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, también se puede llevar a cabo en un reactor de microondas.

En otro método para la preparación de los compuestos de la fórmula IV, un compuesto de la fórmula II puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III en donde R^{30} es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y X^1 es halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilsulfonilo tal como trifluorometanosulfonilo, en presencia de un catalizador de paladio, que puede formarse a partir de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y un ligando fosfina, por ejemplo, y una base tal como terc-butoxido de sodio o fosfato de potasio tribásico en un disolvente inerte tal como hidrocarburo, por ejemplo tolueno u otro éter, por ejemplo dioxano a temperaturas entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C, como se describe en D. W. Old et al., Org. Lett. 2 (2000), 1403, por ejemplo.

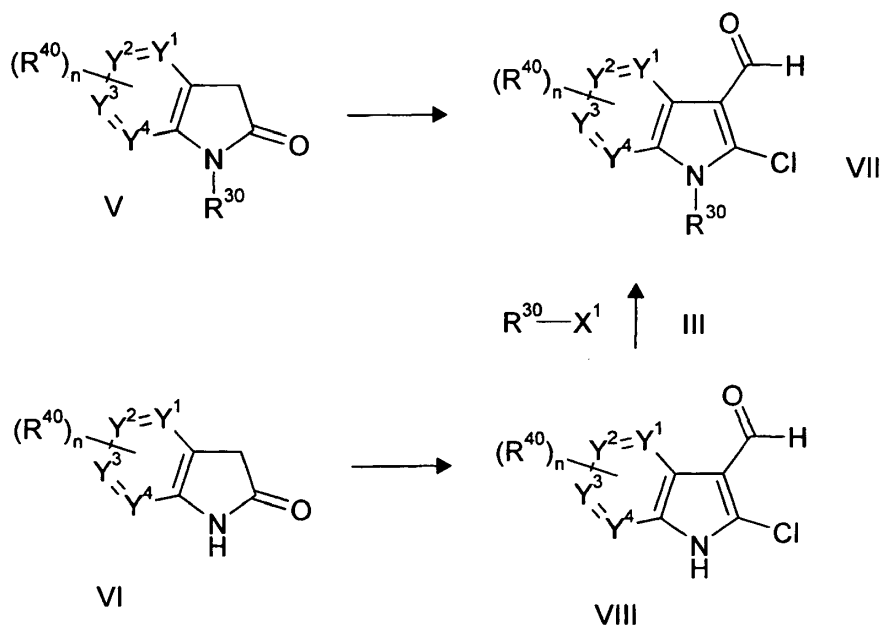
En otro método para la preparación de los compuestos de la fórmula IV, un compuesto de la fórmula II se puede hacer reaccionar con un ácido borónico, es decir, un compuesto de la fórmula III en donde X^1 es un grupo ácido borónico $B(OH)_2$, en una reacción catalizada con metal de transición, por ejemplo, de acuerdo con la modificación de Chan-Evans-Lam de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura en presencia de un compuesto de cobre tal como acetato de cobre (II) en un disolvente tal como hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano o cloroformo a temperaturas entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 40 °C, por ejemplo a temperatura ambiente, y en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, etildisopropilamina o piridina, como se describe en D. M. T. Chan et al., Tetrahedron Lett. 39 (1998), 2933, por ejemplo. En vez de con ácido borónico, un compuesto de la fórmula IV también puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula II con una sal de organotrifluoroborato, es decir, un compuesto de la fórmula III en el que X^1 es un grupo trifluoroborato negativamente cargado BF_3^- que tiene un catión tal como un catión de metal alcalino, por ejemplo un catión de cesio, potasio, sodio o litio, o un catión de amonio cuaternario o fosfonio, en particular un catión de potasio, como contraión (cf. R. A. Batey et al., Tetrahedron Lett. 42 (2001), 9099), en presencia de un compuesto de metal de transición catalítico tal como un compuesto de cobre, por ejemplo acetato de cobre (II) en un disolvente tal como hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano o cloroformo a temperaturas entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C en presencia de oxígeno y tamices moleculares, como se describe en T. D. Quach et al., Org. Lett. 5 (2003), 4397, por ejemplo.

La conversión posterior del compuesto de la fórmula IV al azaoxindol de la fórmula V se puede llevar a cabo tratando primero el compuesto de la fórmula IV con N-clorosuccinimida en un disolvente tal como hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano a temperaturas entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, por ejemplo a temperatura ambiente, y luego tratando el producto intermedio con ácido fosfórico al 85% en ácido acético a temperaturas elevadas entre aproximadamente 110 °C y aproximadamente 140 °C, como se describe en R. Sarges et al., J. Med. Chem. 32 (1989), 437. La conversión de un compuesto de la fórmula IV a un azaoxindol de la fórmula V también se puede llevar a cabo tratando primero el compuesto de la fórmula IV con bromo o una fuente de bromo tal como N-bromosuccinimida o bromuro o perbromuro de piridinio (tribromuro de piridinio) en un disolvente tal como hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol como terc-butanol o amil alcohol o una mezcla de un alcohol y agua o una solución tampón acuosa como tampón fosfato que tiene un pH de aproximadamente 5, por ejemplo, a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C. La reducción de productos intermedios que contienen bromo o la hidrólisis al azaoxindol de la fórmula V pueden entonces efectuarse por tratamiento con un metal tal como zinc o hierro en ácido acético o una mezcla de ácido acético y un disolvente tal como alcohol, como metanol, etanol o terc-butanol, o un éter como éter dietílico o THF, o por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como hidróxido de paladio o paladio sobre carbono o níquel Raney, por ejemplo, en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol o un éster como acetato de etilo a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C y una presión de hidrógeno entre aproximadamente 1 bar y aproximadamente 100 bar, como se describe en J. Parrick et al., Tetrahedron Lett. 25 (1984), 3099; A. Marfat et al., Tetrahedron Lett. 28 (1987), 4027; o R. P. Robinson et al., J. Org. Chem. 56 (1991), 4805, por ejemplo.

Los compuestos de la fórmula V pueden también obtenerse haciendo reaccionar un azaoxindol de la fórmula VI, en donde los grupos R^{40} , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 y el número n se definen como en el compuesto de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte al grupo final, con un compuesto de la fórmula III como se definió anteriormente, en donde X^1 es halógeno o un arilsulfonilo o alquilsulfonilo o un grupo que contiene boro, tal como un grupo ácido borónico o el grupo BF_3^- que tiene un catión, por ejemplo un catión de potasio como contraión, en una reacción de sustitución nucleófila o una reacción Ullmann u otra reacción catalizada con metal de transición, como se señaló anteriormente. Las

explicaciones expuestas anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III, por ejemplo con respecto a las reacciones catalizadas con paladio y catalizadas con cobre, se aplican de manera correspondiente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII.

- 5 En el curso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I, los azaoxindoles de la fórmula V pueden luego someterse a una formilación Vilsmeier con cloración concomitante para dar los 1-R³⁰-2-cloro-azaindol-3-carboxaldehídos de la fórmula VII, en donde los grupos R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴ y el número n se definen como en el compuesto de la fórmula I, y pueden estar presentes grupos funcionales adicionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte al grupo final.

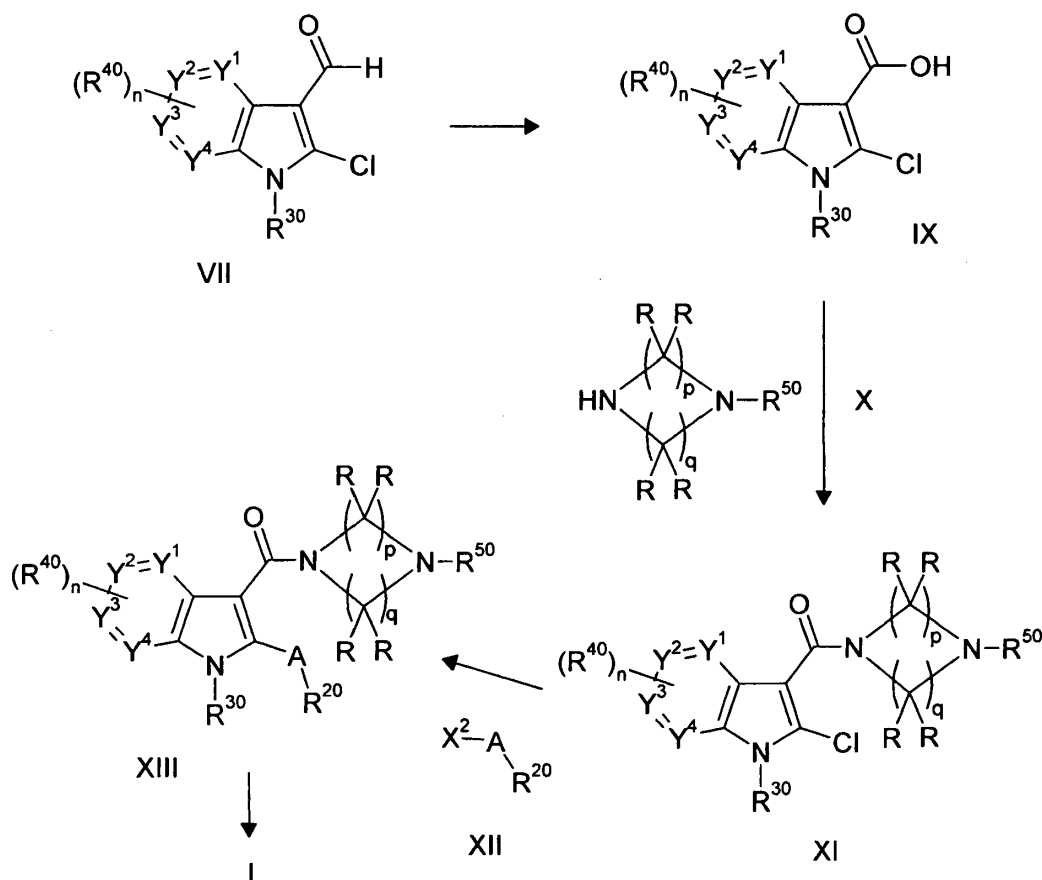


- 10 El reactivo de formilación Vilsmeier puede prepararse convenientemente *in situ* a partir de dimetilformamida y un cloruro inorgánico u orgánico adecuado como fosgeno, cloruro de oxalilo u oxiclóruo de fósforo en un disolvente aprótico inerte tal como hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, diclorometano o cloroformo, un éter como DME o un exceso de DMF, o sus mezclas, a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 10 °C. Preferiblemente, se emplea oxiclóruo de fósforo. La reacción del reactivo Vilsmeier con el compuesto de la
- 15 fórmula V usualmente se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C, preferiblemente en presencia de una base tal como piridina. El tratamiento hidrolítico de la mezcla de reacción, que al igual que el tratamiento de todas las reacciones en la preparación de los compuestos de la fórmula I en general se puede efectuar bajo condiciones convencionales, produce entonces el aldehído de la fórmula VII.

- 20 Los compuestos de la fórmula VII también pueden obtenerse sometiendo primero un azaoxindol de la fórmula VI a una formilación Vilsmeier con cloración concomitante en la posición 2, análogamente a lo anteriormente definido para dar el 2-cloro-azaindol-3-carboxaldehído de la fórmula VIII, en el que los grupos R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴, y el número n se definen como en el compuesto de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte en el grupo final, y luego introduciendo el grupo R³⁰ en la posición 1 del anillo azaindol en el compuesto de la fórmula VIII por reacción con un
- 25 compuesto de la fórmula III como se definió anteriormente, en donde X¹ es halógeno o un grupo arilsulfonilo o alquilsulfonilo o un grupo que contiene boro tal como un grupo ácido borónico o el grupo BF₃⁻ que tiene un catión como un catión de potasio como contraión, en una reacción de sustitución nucleófila o una reacción Ullmann u otra reacción catalizada con metal de transición, como se señaló anteriormente. Las explicaciones expuestas anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III, por ejemplo con respecto a las
- 30 reacciones catalizadas con paladio y catalizadas con cobre, se aplican de manera correspondiente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas VIII y III.

- Los azaindol-3-carboxaldehídos de la fórmula VII pueden luego oxidarse bajo condiciones convencionales para la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos a fin de dar los ácidos azaindol-3-carboxílicos de la fórmula IX, en donde los grupos R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴ y el número n se definen como en el compuesto de la fórmula I, y
- 35 adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte al grupo final. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo con un permanganato tal como permanganato de potasio en una mezcla de agua y un disolvente orgánico inerte, tal como cetona, por ejemplo acetona o un éter como THF, a temperaturas entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, por ejemplo a temperatura ambiente, a valores de pH aproximadamente neutros. Convenientemente, la oxidación puede
- 40 también efectuarse con un clorito tal como clorito de sodio en presencia de 2-metilbut-2-eno en una mezcla de agua

y un disolvente orgánico inerte, tal como alcohol, por ejemplo terc-butanol o un éter como THF, a temperaturas entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, por ejemplo a temperatura ambiente, a valores de pH levemente ácidos, por ejemplo en presencia de un dihidrógenofosfato.



- 5 El ácido carboxílico de la fórmula IX puede entonces acoplarse bajo condiciones convencionales para la formación de un enlace amida con un diazacycloalcano de la fórmula X para dar un compuesto de la fórmula XI. Los grupos R, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴ y los números n, p y q en los compuestos de las fórmulas X y XI se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte en el grupo final. Los compuestos de la fórmula VII se definen como
- 10 anteriormente. El grupo R⁵⁰ en los compuestos de las fórmulas X y XI puede tener los significados del grupo R¹⁰ en los compuestos de la fórmula I con excepción de hidrógeno, es decir, puede ser alquil (C₁-C₆)-O-CO- o cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-CO-, en donde los grupos protegen el átomo de nitrógeno que porta R⁵⁰ contra una reacción con el compuesto de la fórmula IX, o R⁵⁰ puede ser otro grupo protector que previene una reacción en dicho átomo de nitrógeno, y puede luego eliminarse para dar un compuesto final de la fórmula I, en donde R¹⁰ es hidrógeno. Los
- 15 ejemplos de grupos que previenen una reacción en dicho átomo de nitrógeno son el grupo benciloxicarbonilo que puede luego escindirse por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como catalizador de paladio, el grupo terc-butiloxicarbonilo que puede luego escindirse con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, o el grupo fluoren-9-iloxicarbonilo que puede luego escindirse por tratamiento con piperidina. Para la formación del enlace amida, el ácido carboxílico de la fórmula IX usualmente se convierte a un derivado reactivo, que puede aislarse o prepararse *in situ* con un reactivo de acoplamiento amida habitual. Por ejemplo, el
- 20 compuesto de la fórmula IX puede convertirse a un cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina, a un éster reactivo o a un anhídrido mixto por tratamiento con cloroformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, o puede activarse con un reactivo tal como anhídrido propanofosfónico, un N,N'-carbonildiazol tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), una carbodiimida junto con un aditivo, por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), un reactivo de acoplamiento a base de uronio, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) o un reactivo de acoplamiento a base de fosonio, por ejemplo hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP). La activación del
- 30 compuesto de la fórmula IX y la reacción del compuesto activado de la fórmula IX o un derivado reactivo del

compuesto de la fórmula IX con el compuesto de la fórmula X en general se realiza en un disolvente inerte, como un éter, por ejemplo THF, dioxano o DME, un hidrocarburo tal como tolueno, un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o cloroformo, o una amida tal como DMF o NMP, por ejemplo, o una mezcla de disolventes, a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C en presencia de una base adecuada tal como amina terciaria, por ejemplo trietilamina, etilidiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o un compuesto de metal alcalino básico tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

El compuesto obtenido de la fórmula XI puede entonces hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula XII para dar el compuesto de la fórmula XIII. Los grupos A, R, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴, y los números n, p y q en los compuestos de las fórmulas XII y XIII se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierte al grupo final. El grupo R⁵⁰ en el compuesto de la fórmula XIII se define como en los compuestos de las fórmulas X y XI. En caso de que el grupo A en el compuesto de la fórmula XII sea O, S o N(alquilo (C₁-C₄)), el grupo X² será hidrógeno, y la reacción de los compuestos de las fórmulas XI y XII será una reacción de sustitución nucleófila. En tal caso, como se aplica en general a todos los compuestos de partida e intermedios en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas IX, X y XII, por ejemplo, dichos compuestos de la fórmula XII, en donde X² es hidrógeno también pueden emplearse en forma de sal. Asimismo, todos los productos obtenidos en el curso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos finales de la fórmula I, pueden obtenerse en forma de sal. Los ejemplos de sales adecuadas de los compuestos de la fórmula XII, que también pueden prepararse *in situ*, son sales de metal alcalino tales como sales de sodio y sales de potasio, y sales que comprenden un catión de amonio inerte tal como sales de amonio cuaternario. La reacción de un compuesto de la fórmula XII, en donde A es O, S o N(alquilo (C₁-C₄)) y X² es hidrógeno, con un compuesto de la fórmula XI, usualmente se lleva a cabo en un disolvente, por ejemplo un disolvente aprótico inerte tal como una amida, por ejemplo DMF o NMP, o DMSO, o una mezcla de disolventes, en presencia de una base tal como un alcoholato, por ejemplo etóxido de sodio o terc-butoxido de potasio, un hidruro, por ejemplo hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amida como amida de sodio o diisopropilamida de litio, a temperaturas elevadas entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 180 °C. Ventajosamente, la reacción se puede llevar a cabo en un reactor de microondas. En caso de que el grupo A en el compuesto de la fórmula XII sea C(R^a)₂, la reacción de los compuestos de las fórmulas XI y XII para dar el compuesto de la fórmula XIII favorablemente se lleva a cabo mediante un compuesto organometálico. Por ejemplo, en dicho caso, el compuesto de la fórmula XII puede ser un compuesto organometálico tal como un compuesto de organozinc, por ejemplo, un cloruro de organozinc o un bromuro de organozinc, siendo entonces el grupo X² en el compuesto de la fórmula XII, el grupo Zn-Cl o Zn-Br, o un compuesto de organoboro como un 9-organo-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, siendo entonces el grupo X² en el compuesto de la fórmula XII un grupo 9-borabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo. Con respecto al compuesto de la fórmula XII que realmente se emplea en la reacción en caso de que A sea C(R^a)₂, el grupo X² en el compuesto de la fórmula XII puede también considerarse halógeno, como cloro o bromo, y este compuesto de la fórmula XII se convierte luego *in situ* por tratamiento con zinc al compuesto de organozinc respectivo o a un compuesto de organoboro. La reacción del compuesto de organozinc de la fórmula XII con el compuesto de la fórmula XI en general se lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte tal como hidrocarburo, por ejemplo hexano, benceno o tolueno, un éter como THF o dioxano, o una amida como DMF o NMP, una mezcla de disolventes, a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C, favorablemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como en presencia de un compuesto de paladio, por ejemplo acetato de paladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) junto con un ligando fosfina, por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, por ejemplo, y adicionalmente un derivado de alcoxiborano como B-metoxi-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, o en presencia de un compuesto de níquel como acetilacetato de níquel. En la reacción de un compuesto de organoboro de la fórmula XII con el compuesto de la fórmula XI, en general se añade una base tal como fosfato de potasio tribásico, por ejemplo.

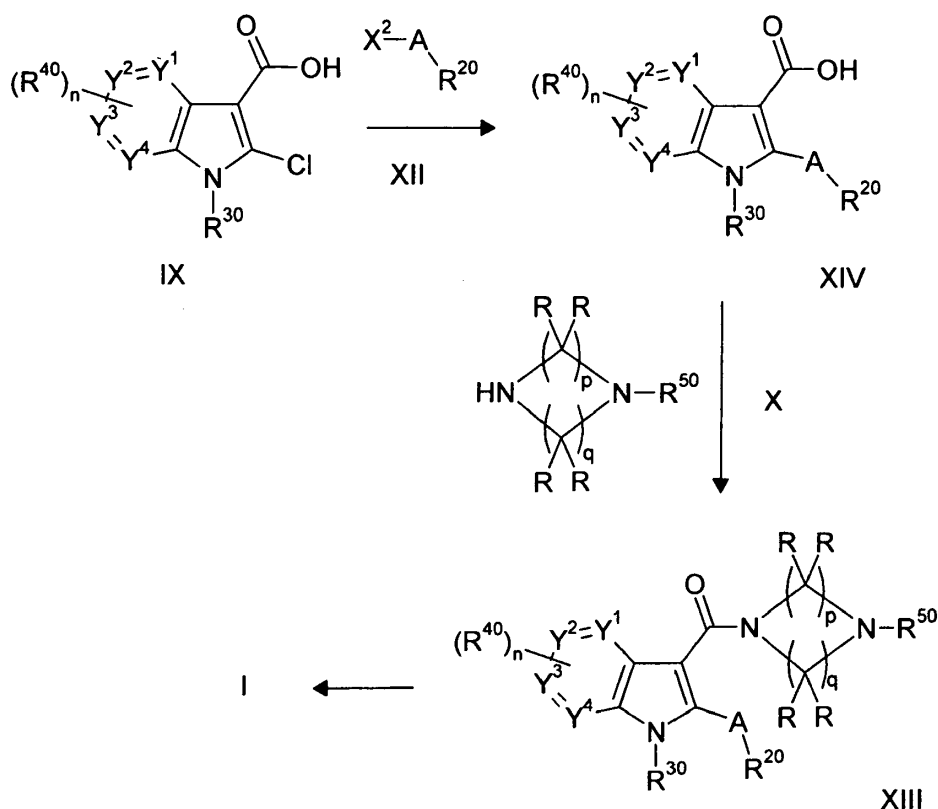
En otro método para la preparación de un compuesto de la fórmula XIII a partir de un compuesto de la fórmula XI y un compuesto de la fórmula XII en donde A es C(R^a)₂, el compuesto de la fórmula XI se convierte primero al compuesto organolitio respectivo que comprende un átomo de litio en lugar del átomo de cloro en la posición 2, por ejemplo por reacción con un compuesto de alquil-litio tal como n-butil-litio, y este compuesto organolitio intermedio se hace luego reaccionar en una reacción de sustitución con un compuesto de la fórmula XII, en donde el grupo X² es un grupo de escisión nucleófilamente sustituible tal como halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o un grupo arilsulfonilo o alquilsulfonilo tal como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo. La litiación del compuesto de la fórmula XI y la posterior alquilación en general se llevan a cabo en un disolvente aprótico inerte tal como hidrocarburo, por ejemplo hexano o benceno, o un éter como THF o dioxano o una mezcla de disolventes a temperaturas entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 30 °C.

En caso de que el grupo R⁵⁰ en el compuesto de la fórmula XIII tenga cualquiera de los significados del grupo R¹⁰ en los compuestos de la fórmula I y todos los otros grupos tengan los significados deseados comprendidos por la definición de los compuestos de la fórmula I, el compuesto de la fórmula XIII así obtenido ya es un compuesto final de la fórmula I. En caso de que R⁵⁰ sea un grupo protector y se vaya a preparar un compuesto de la fórmula I en donde R¹⁰ es hidrógeno, y/o esté presente cualquier otro grupo en forma protegida o en la forma de un grupo precursor, el compuesto de la fórmula XIII así obtenido podrá finalmente convertirse al compuesto deseado de la

fórmula I por eliminación de los grupos, protección y/o conversión de cualquier otro grupo. Como se indicó anteriormente, con el fin de evitar un curso no deseado de una reacción o reacciones secundarias, en cualquiera de una o más etapas de la síntesis de los compuestos de fórmula I pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor. Además, en la etapa final de la síntesis de un compuesto de la fórmula I, se pueden eliminar los grupos protectores, y los grupos precursores pueden convertirse, también, en otras etapas de la síntesis. El experto en la técnica conoce las estrategias sintéticas respectivas y los detalles sobre grupos protectores sintéticos y su introducción y eliminación, y se encuentran en P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, por ejemplo. Los ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo tales como éteres bencilicos y ésteres bencilicos de grupos ácido carboxílico a partir de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butílicos tales como en ésteres terc-butílicos de grupos ácido carboxílico a partir de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que protegen a los grupos hidroxilo y amino en la forma de ésteres y amidas, y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloalcoxycarbonilo tales como en derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino, incluyendo el grupo amino cíclico que es parte del resto diazacicloalcano representado en la fórmula I en caso de que R^{10} sea hidrógeno, que puede escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Los ejemplos de grupos precursores que se pueden mencionar son grupos nitro que pueden convertirse a grupos amino por hidrogenación catalítica o por reducción con ditionito de sodio, por ejemplo, y grupos ciano que pueden convertirse a grupos carboxamida y grupos ácido carboxílico por hidrólisis.

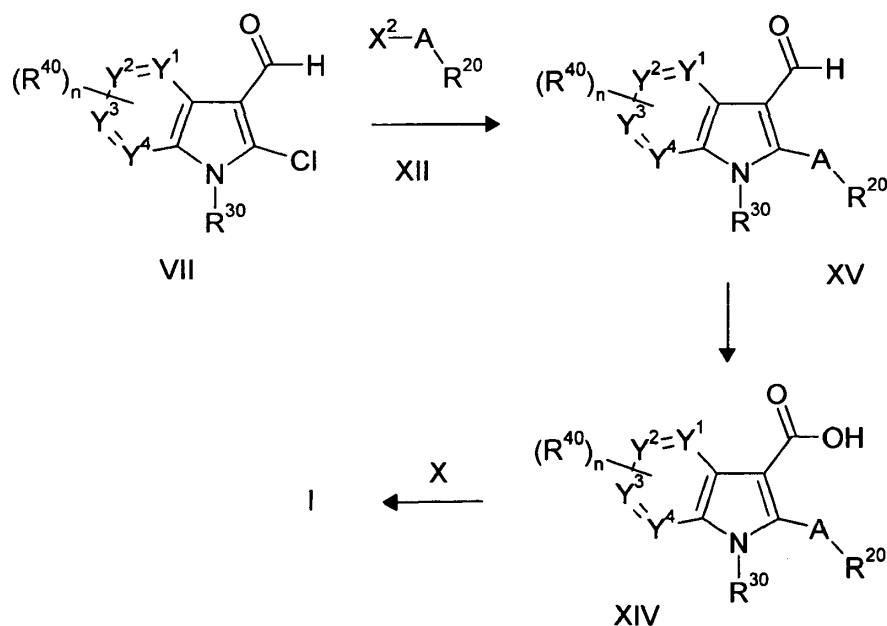
Además, con el fin de obtener otros compuestos de la fórmula I, se pueden llevar a cabo diversas otras transformaciones de grupos funcionales en los compuestos de la fórmula I o en los compuestos de la fórmula XIII u otros compuestos que ocurren en la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo en un compuesto de la fórmula I o XIII puede eterificarse o esterificarse, o hacerse reaccionar con un isocianato para dar un carbamato bajo condiciones convencionales. Las eterificaciones de grupos hidroxilo pueden favorablemente efectuarse por alquilación con un compuesto halógeno respectivo, en particular un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida, por ejemplo DMF o NMP o una cetona, por ejemplo acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo bajo las condiciones de la reacción Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato, por ejemplo azodicarboxilato dietílico o azodicarboxilato diisopropílico y una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte tal como un éter, por ejemplo THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1). Un grupo amino en un compuesto de la fórmula I o XIII puede modificarse bajo condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro de ácido o anhídrido o un cloruro de ácido sulfónico. Un grupo ácido carboxílico en un compuesto de la fórmula I o XIII puede activarse o convertirse a un derivado reactivo, como se señaló anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula IX, y hacerse reaccionar con un alcohol o amina para dar un éster o amida. Un grupo alquil-S- en un compuesto de la fórmula I o XIII puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un grupo alquil-S(O)- o alquil-S(O)₂-, y un grupo mercapto protegido en un compuesto de la fórmula XIII puede desprotegerse y oxidarse para dar un ácido sulfónico que puede luego activarse y hacerse reaccionar con una amina bajo condiciones convencionales para dar una sulfonamida.

El orden en que se introducen los grupos en el curso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I puede además ser diferente de los mencionados anteriormente. Por ejemplo, en lugar de introducir primero el resto diazacicloalcano y luego el resto -A- R^{20} haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X y haciendo reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula XII, es también posible introducir primero el resto -A- R^{20} y luego el resto diazacicloalcano, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX o su forma protegida, tal como un éster con un compuesto de la fórmula XII y, opcionalmente después de la desprotección, haciendo reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula X para dar un compuesto de la fórmula XIII que puede finalmente convertirse al compuesto deseado de la fórmula I, por ejemplo eliminando el grupo protector R^{50} en el caso de la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R^{10} en el compuesto de la fórmula I es hidrógeno.



Los grupos A, R, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴, y el número n en los compuestos de la fórmula XIV se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierten al grupo final. Además, como se mencionó, en los compuestos empleados de la fórmula IX, el ácido carboxílico representado en la fórmula puede estar presente en forma protegida, por ejemplo en la forma de un éster como un éster terc-butílico o un éster bencílico, cuando se hacen reaccionar los compuestos de las fórmulas IX y XII, y el grupo ácido carboxílico en el compuesto de la fórmula XIV puede, por ende, también estar presente en forma protegida y desprotegerse antes de hacer reaccionar los compuestos de las fórmulas X y XIV. Los compuestos de las fórmulas IX, X, XII y XIII se definen como anteriormente. Todas las explicaciones anteriores expuestas con respecto a la reacción de los compuestos de la fórmula XI con los compuestos de la fórmula XII, y la reacción de los compuestos de la fórmula IX con los compuestos de la fórmula X, se aplican correspondientemente a la reacción de los compuestos de la fórmula IX con los compuestos de la fórmula XII, y la reacción de los compuestos de la fórmula X con los compuestos de la fórmula XIV, respectivamente. Por lo tanto, por ejemplo, para la formación del enlace amida en la reacción de los compuestos de las fórmulas X y XIV, el grupo ácido carboxílico en general se convierte a un derivado reactivo o activado por medio de un reactivo de acoplamiento amida convencional y se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula X en presencia de una base, como se señaló anteriormente.

En una estrategia adicional para la síntesis de los compuestos de fórmula I, el resto -A-R²⁰ también puede introducirse a un aldehído de la fórmula VII, haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula XII para dar un compuesto de la fórmula XV, el grupo aldehído en el compuesto de la fórmula XV luego se oxida para dar un compuesto de la fórmula XIV, y el último compuesto se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula X para finalmente dar un compuesto de la fórmula I, como ya se señaló.



Los grupos A, R, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³ y Y⁴, y el número n en los compuestos de la fórmula XV se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se convierten al grupo final. Los compuestos de las fórmulas VII, X, XII y XIV se definen como anteriormente. Todas las explicaciones anteriores expuestas con respecto a la reacción de los compuestos de la fórmula XI o la fórmula IX con los compuestos de la fórmula XII, y con respecto a la oxidación de los compuestos de la fórmula VII a los compuestos de la fórmula IX, se aplican correspondientemente a la reacción de los compuestos de la fórmula VII con los compuestos de la fórmula XII, y la oxidación de los compuestos de la fórmula XV a los compuestos de la fórmula XIV, respectivamente. Por lo tanto, por ejemplo, la oxidación del grupo aldehído en los compuestos de la fórmula XIV puede convenientemente realizarse con clorito de sodio en presencia de 2-metilbut-2-eno o con permanganato de potasio en una mezcla de agua y un disolvente orgánico como se señaló anteriormente.

Todas las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I se conocen per se y pueden llevarse a cabo en un modo familiar para la persona con experiencia en la técnica, por analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; o *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas.

Los compuestos de partida y los bloques de construcción para la síntesis de los compuestos de la fórmula I se comercializan o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía, o análogamente a dichos procedimientos. Como ejemplos de artículos en los que se describen síntesis y reacciones de 4-azaindoles, 5-azaindoles, 6-azaindoles y 7-azaindoles se pueden mencionar L. N. Yakhontov, *Russ. Chem. Rev.* 37 (1968), 551; L. N. Yakhontov et al., *Russ. Chem. Rev.* 49 (1980), 428; F. Popowycz et al., *Tetrahedron* 63 (2007), 8689; y F. Popowycz et al., *Tetrahedron* 63 (2007), 1031; . Por ejemplo, los azaindoles de la fórmula II pueden convenientemente prepararse a partir de piridinas adecuadamente sustituidas como materiales de partida, tales como piridinas nitro-sustituidas o piridinas amino-sustituidas. En piridinas nitro-sustituidas que portan un grupo metilo en una posición adyacente, el anillo de 5 miembros del anillo azaindol puede formarse por reacción del grupo metilo con un derivado de ácido ortofórmico tal como dimetilamino-dimetoxi-metano o terc-butoxi-bis(dimetilamino)-metano, o con un diéster de ácido oxálico, reducción del grupo nitro, por ejemplo con hidrógeno en presencia de catalizador tal como níquel Raney o paladio sobre carbono, y saponificación y descarboxilación en el caso de la reacción con un diéster de ácido oxálico, como se describe en I. Mahadevan et al., *J. Heterocycl. Chem.* 29 (1992), 359; K.-H. Buchheit et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5 (1995), 2495; y B. Frydman et al., *J. Org. Chem.* 33 (1968), 3762. Las piridinas nitro-sustituidas pueden convertirse directamente en 4-azaindoles y 6-azaindoles de la fórmula II por reacción con bromuro de vinilmagnesio, como se describe en Zhang et al., *J. Org. Chem.* 67 (2002), 2345. Las piridinas amino-sustituidas pueden portar un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo en una posición adyacente, pueden hacerse reaccionar con trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre (I) para dar 1-(amino-piridilo sustituido)-3-trimetilsilil-acetilenos que luego se ciclan a azaindoles, como se describe en Mazéas et al., *Heterocycles* 50 (1999), 1065; y Song et al., *Chem Soc. Rev.* 36 (2007), 1120, por ejemplo. Como otro ejemplo de procedimientos para la preparación de compuestos de partida y bloques de construcción, se pueden mencionar los procedimientos para la preparación de fenoles sustituidos descritos en el documento US 2006/0160786 y en *Organikum*, 12. ed., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín (1973), 588, según los cuales se pueden

preparar los compuestos de la fórmula XII, en donde X^2 es hidrógeno, A es O y R^{20} es fenilo sustituido, tales como 3-fluoro-2-metil-fenol, 2-fluoro-6-metil-fenol o 3,5-difluoro-2-metil-fenol, por ejemplo.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la renina enzimática, como se puede demostrar en los ensayos farmacológicos descritos a continuación y en otros ensayos farmacológicos que conocen los expertos en la técnica, por ejemplo ensayos *in vitro* en los que se determina la inhibición de la renina humana, o en modelos animales en los que se determinan la actividad hipertensiva y otros efectos *in vivo*. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de la hipertensión que incluyen hipertensión pulmonar, por ejemplo, y otros trastornos del sistema cardiovascular y cardiopatías, como fallo cardíaco, infarto cardíaco, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, en particular disfunción ventricular izquierda que le sigue a infarto de miocardio, disfunción endotelial, trastornos de circulación periférica isquémica y obstructiva, y restenosis que incluye restenosis post-angioplastia, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades renales tales como fibrosis renal, isquemia renal, fallo renal e insuficiencia renal, por ejemplo, y para el tratamiento de otras enfermedades, por ejemplo complicaciones diabéticas, como nefropatía y retinopatía, afecciones cerebrales, como hemorragia cerebral, glaucoma y daño orgánico terminal. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que debido a sus antecedentes patológicos son susceptibles a disfunción ventricular después de un infarto de miocardio, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, se puede prevenir la aparición de disfunción ventricular o se puede disminuir su grado o sus secuelas. El tratamiento de enfermedades puede ocurrir tanto en casos agudos como en casos crónicos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y sus solvatos fisiológicamente aceptables se pueden usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos específicamente en seres humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un sujeto de la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y sus solvatos fisiológicamente aceptables para usar como productos farmacéuticos, como también como composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable y/o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptable como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos. Un sujeto de la presente invención consiste además en los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y su solvatos fisiológicamente aceptables para usar en el tratamiento de las enfermedades ya mencionadas o que se mencionarán a continuación, por ejemplo hipertensión, o para la inhibición de renina, como también en el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y sus solvatos fisiológicamente aceptables para elaborar un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, por ejemplo hipertensión, o para la preparación de un medicamento para inhibir la renina, en donde el tratamiento comprende la terapia y la profilaxis. Son también sujeto de la invención los métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, que comprenden administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable o solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos a un ser humano o animal que lo necesita. Los compuestos de la fórmula I y la composición farmacéutica y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración enteral, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intratraqueal, intranasal o introcular.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos fisiológicamente aceptables. La cantidad de principio activo de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o los solvatos de cualquiera de ellos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos es, en general, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500 mg, particular y preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, por dosis unitaria. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos se puede llevar a cabo en un modo conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos fisiológicamente aceptables se mezclan entre sí con uno o más vehículos sólidos o líquidos, y/o excipientes, si se desea también en combinación con uno o más de otros principios activos tales como, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina, un diurético, un antagonista del receptor de endotelina, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un bloqueante del canal de calcio, un nitrato, por ejemplo isosorbiddinitrato, un bloqueante del β -receptor, un antagonista del adrenorreceptor α_1 , un antagonista del receptor cannabinoide, un modulador del canal de potasio, un inhibidor de tromboxano sintetasa, un agente anti-serotoninérgico u otro agente útil para tratar la hipertensión, fallo cardíaco, enfermedades vasculares relacionadas con la diabetes o enfermedades renales tales como fallo renal agudo o crónico, por ejemplo, y se llevan a una forma adecuada para dosificación y administración que luego puede usarse

en medicina humana o medicina veterinaria. Un sujeto de la presente invención es también, en particular, una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos y uno o más principios activos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde los principios activos son útiles para el tratamiento de la hipertensión, infarto cardíaco, fallo cardíaco, enfermedades vasculares relacionadas con la diabetes, daño orgánico terminal, como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, enfermedades renales tales como fallo renal agudo o crónico, restenosis o glaucoma, y en donde, como ejemplos de dichos otros principios activos, se pueden mencionar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, inhibidores de endopeptidasa neutros, bloqueantes del canal de calcio, nitratos como isosorbiddinitrato, bloqueantes del β -receptor, antagonistas del adrenorreceptor α_1 , antagonistas del receptor cannabinoide, moduladores del canal de potasio, inhibidores de tromboxano sintetasa y agentes anti-serotoninérgicos.

Como vehículos y excipientes, pueden emplearse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal, en particular se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones, preferiblemente disoluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión, en particular pueden emplearse formas farmacéuticas tales como disoluciones, preferiblemente disoluciones acuosas. Para uso tópico en particular, pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, disoluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos pueden también liofilizarse, y los liofilizados obtenidos pueden utilizarse, por ejemplo, para la producción de composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para alcanzar un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes y sustancias saborizantes. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

Como es usual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula I administrado, su potencia y duración de la acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos farmacéuticos además del compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, es suficiente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar, por ejemplo, en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración puede también llevarse a cabo en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo de las circunstancias individuales de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos *in vitro* de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de la renina. Los compuestos de la fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios, por ejemplo para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
B-OM-9-BBN	B-metoxi-9-borabicyclo[3.3.1]nonano
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EA	acetato de etilo
HEP	n-heptano
MOH	metanol
NMM	N-metil-morfolina
NMP	N-metil-pirrolidin-2-ona
S-PHOS	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Si los compuestos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en general, en la forma de su sal de adición de ácido con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tal como las condiciones de liofilización. Dicho ácido trifluoroacético contenido, cuya cantidad puede variar y puede ser hasta aproximadamente dos equivalentes de ácido en el caso de un compuesto que contiene dos grupos básicos, por ejemplo, no se especifica en los nombres en los títulos de los ejemplos y no se representa en las fórmulas estructurales, pero se indica en la descripción de los ejemplos. Esto se aplica también a los compuestos que se obtuvieron en la forma de otra sal de adición de ácido tal como una sal de adición de ácido con ácido clorhídrico, cuya cantidad puede, a su vez, variar y ser hasta aproximadamente dos equivalentes de ácido en el caso de un compuesto que contiene dos grupos básicos, por ejemplo, y que no se especifica en los nombres, en los títulos de los ejemplos y no se representa en las fórmulas estructurales, pero que se indica en la descripción de los ejemplos. Los detalles del método de HPLC preparativa son los siguientes: Columna: Waters Atlantis dC18 OBD, 30x100 mm, 5 µm. Caudal: 60 ml/min. Eluyente A: ACN. Eluyente B: agua + TFA al 0,1% Gradiente: de 10% A + 90% B a 90% A + 10% B en 10 min.

Caracterización de los compuestos

Los compuestos preparados en general se caracterizaron por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (Rt; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (NMR). A menos que se especifique algo diferente, los espectros H-NMR se registraron a 500 MHz y en DMSO-D₆ como el disolvente. En la caracterización NMR, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble de dobletes, t: triplete, dt: doble de tripletes, q: cuartete, m: multiplete; br: ancho) de los picos. En la caracterización MS, se exponen en general el número de masa (m/z) del pico del ión molecular (M, p. ej., M⁺) o un ión relacionado, tal como el ión M+1 (p. ej., M+1⁺; ión molecular protonado M+H⁺) o el ión M-17 (p. ej., M-17⁺; ión molecular protonado menos H₂O), que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI). Los detalles de los métodos LC/MS empleados fueron los siguientes:

Método LC1

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego 95% A + 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

5 **Método LC2**

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 3,4 min, luego 95% A + 5% B durante 1,0 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC3

- 10 Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego 95% A + 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC4

- 15 Columna: YMC J'sphere ODS H80, 20x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 4 % A + 96 % B a 95 % A + 5 % B en 2,0 min, luego 95 % A + 5 % B durante 0,4 min, luego a 96 % A + 4 % B en 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC5

- 20 Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% A + 95% B durante 0,5 min, luego de 95% A + 5% B a 3,0% B en 95 min, luego 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC6

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% A + 98% B durante 1 min, luego de 95% A + 5% B a 4% B en 95 min, luego 5% B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

25 **Método LC7**

Columna: YMC Pack Pro C18 RS, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,1%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego 95% A + 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC8

- 30 Columna: Waters XBridge C18, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% A + 95% B durante 0,3 min, luego de 95% A + 5% B a 3,2% B en 95 min, luego 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC9

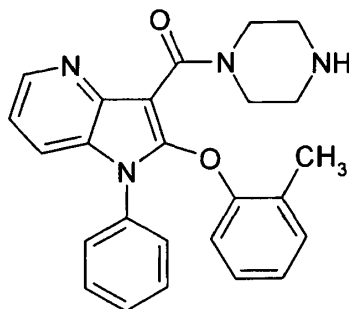
- 35 Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% A + 95% B durante 0,5 min, luego de 95% A + 5% B a 3,0% B en 95 min, luego 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC10

- 40 Columna: Luna C18, 10x2 mm, 3 µm; caudal: 1,1 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 7% A + 93% B a 95% A + 5% B en 1,2 min, luego 95% A + 5% B durante 0,2 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC 11

Columna: Waters XBridge C18, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,08%; gradiente: de 3% A + 97% B a 60% A + 40% B en 3,5 min, luego a 98% A + 2% B en 1,5 min; método de ionización MS: ESI+

5 Ejemplo 1**[1-Fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: 1-Fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

10 A una mezcla de 4-azaindol (1,20 g, 10,2 mmol), yoduro de cobre (I) (290 mg, 1,53 mmol), 8-hidroxiquinolina (221 mg, 1,53 mmol) y carbonato de potasio (1,55 g, 11,2 mmol) en DMSO (24 ml) se le añadió yodobenceno (1,25 ml, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se añadieron una solución de hidróxido de amonio (10% en agua) y EA. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/HEP) proporcionó 560 mg del compuesto del título.

15 LC/MS (método LC4): m/z = 195

Etapa 2: 1-Fenil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

20 A una solución agitada de 610 mg (3,14 mmol) del compuesto de la etapa 1 en terc-butanol (23 ml) y agua (23 ml) se le añadió bromo gota a gota en 20 min (676 µl, 13,2 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio hasta que el valor de pH fue aproximadamente 6,5 a 7, y luego se añadió EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en etanol (45 ml), se añadió paladio sobre carbono activado (668 mg, 628 mmol, 10%), y la mezcla de reacción se hidrogenó (6 bar H₂) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 660 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 211

25 Etapa 3: 2-Cloro-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído

30 Se enfrió una solución de DMF (1,36 ml) en DCM (3,5 ml) a 0 °C y se agitó en argón. Al cabo de 15 min se añadió oxiclورو de fósforo (1,32 ml, 14,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. El compuesto de la etapa 2 (660 mg, 3,14 mmol), disuelto en DCM (10 ml) y piridina (864 µl, 10,7 mmol), se añadió luego a la solución enfriada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió lentamente en 300 ml de hielo, y después de algunos minutos se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en DCM (10 ml) y oxiclورو de fósforo (1,32 ml, 14,1 mmol) y se calentó hasta 100 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió lentamente en 300 ml de hielo, y después de algunos minutos se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/HEP) proporcionó 508 mg del compuesto del título.

35 LC/MS (método LC4): m/z = 257

Etapa 4: Ácido 2-cloro-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (508 mg, 1,98 mmol) se disolvió en terc-butanol (25 ml) y 2-metil-2-butenol (5 ml), y se añadió una solución de clorito sódico (1,07 g, 11,9 mmol) y dihidrógenofosfato sódico (950 mg, 7,92 mmol) en agua

(10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 474 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 273

5 Etapa 5: Éster terc-butilico del ácido 4-(2-cloro-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

A una solución de 460 mg (1,69 mmol) del compuesto de la etapa 4 en DMF (24 ml) y NMM (478 μ l, 4,35 mmol) se le añadió tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (627 mg, 1,91 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió luego 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (356 mg, 1,91 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA 70 a 95%)/HEP. Se obtuvieron 390 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 441

15 Etapa 6: Éster terc-butilico del ácido 4-[1-fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

A una solución de 2-metilfenol (36,8 mg, 133 μ mol) en NMP (2 ml) se le añadió hidruro de sodio (15,0 mg, 375 μ mol, 60 % dispersión en aceite mineral), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente en argón durante 20 min. Después de añadir 50,0 mg (113 μ mol) del compuesto de la etapa 5, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 140 °C en un reactor de microondas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA (70 a 95%)/HEP) y se usó directamente en la etapa siguiente.

LC/MS (método LC4): m/z = 513

Etapa 7: [1-Fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

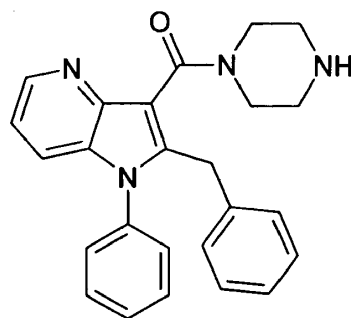
Se agitó una solución del compuesto de la etapa 6 en DCM (12 ml) y TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron, y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y liofilizaron durante una noche. Se obtuvo el compuesto del título en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [1-fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona como un sólido blanco. Rendimiento: 26.5 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 412,18; R_t = 1,06 min

¹H-NMR: (ppm) = 2,18 (s, 3H), 2,98 (br d, 4H), 3,60 (br d, 4H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,28 (q, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,75 (br s, 2H)

Ejemplo 2

(2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona



35 Etapa 1: Éster terc-butilico del ácido 4-(2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

A una solución de acetato de paladio(II) (1,27 mg, 5,65 μ mol) y S-PHOS (4,64 mg, 11,3 μ mol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron fosfato de potasio (71,9 mg, 339 μ mol), el compuesto del ejemplo 1, etapa 5 (49,8 mg, 113 μ mol) y B-bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (452 μ l, 226 μ mol, 0,5 M en THF). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C

durante 1 h y luego se añadió una solución de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se extrajo con EA, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA 75 a 99%)/HEP. Se obtuvieron 56,0 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 497

5 Etapa 2: (2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona

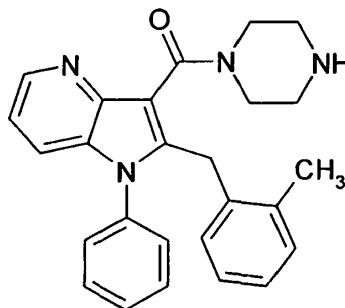
A partir del compuesto de la etapa 1 (56,0 mg, 113 μ mol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) (2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 35,7 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 396,20; R_t = 1,05 min

10 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3,11 (br d, 4H), 3,60 (br s, 2H), 3,83 (br s, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 3H), 7,24 (q, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,54-7,56 (m, 3H), 8,49 (dd, 1H), 8,82 (br s, 2H)

Ejemplo 3

[2-(2-Metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



15 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-metilbencilzinc (454 μ l, 227 μ mol, 0,5 M en THF) a una solución de B-OM-9-BBN (1,13 ml, 1,13 mmol, 1 M en hexano). Se eliminó el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió DMF (2 ml), seguido del compuesto del ejemplo 1, etapa 5. 20 (50,0 mg, 113 μ mol) acetato de paladio(II) (2,55 mg, 11,3 μ mol) y S-PHOS (9,31 mg, 22,7 μ mol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C agitando durante 3,5 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/HEP). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y evaporaron para dar 38 mg del compuesto del título.

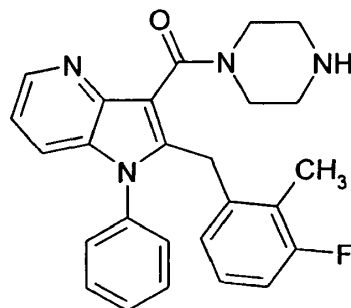
25 LC/MS (método LC4): m/z = 511 1

Etapa 2: [2-(2-Metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

A partir del compuesto de la etapa 1 (38,0 mg, 74,4 μ mol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [2-(2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 26,2 mg.

30 LC/MS (método LC1): m/z = 410,21; R_t = 1,09 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,94 (s, 3H), 3,05 (br s, 4H), 3,56 (br s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 4,15 (br s, 2H), 6,83 (d, 1 H), 6,96-7,05 (m, 3H), 7,24 (q, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,47 (d, 1 H), 7,51-7,54 (m, 3H), 8,49 (dd, 1 H), 8,77 (br s, 2H)

Ejemplo 4**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

5 A zinc (29,7 mg, 454 μmol), en THF seco (300 μl) en un matraz seco en atmósfera de argón, se le añadió 1,2-dibromoetano (0,49 μl , 5,67 μmol). La mezcla se calentó tres veces hasta reflujo con una pistola de calor. Después de 5 min, el matraz se dispuso en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de 3-fluoro-2-metil-bencilbromuro (23,0 mg, 227 μmol) en THF seco (700 μl), de modo que la temperatura permaneció a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La suspensión enfriada se añadió luego gota a gota a una solución pre-enfriada (-78 °C) de B-OM-9-BBN (1,13 ml, 1,13 mmol, 1 M en hexano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió DMF (4 ml), seguido del compuesto del ejemplo 1, etapa 5, (50,0 mg, 113 μmol), acetato de paladio(II) (2,55 mg, 11,3 μmol) y S-PHOS (9,31 mg, 22,7 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3,5 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para dar 44 mg del compuesto del título.

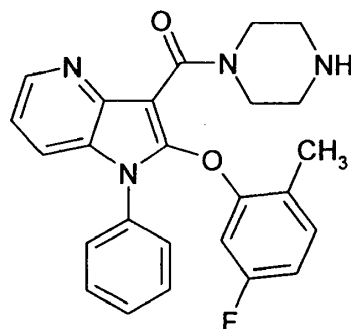
LC/MS (método LC4): m/z = 529

Etapa 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

20 A partir del compuesto de la etapa 1 (43,0 mg, 81,3 μmol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 30 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 428,20; Rt = 1,13 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,85 (s, 3H), 3,10 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,69 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,00 (q, 1 H), 7,25 (q, 1H). 7,31-7,33 (m, 2H), 7,48 (d, 1 H), 7,51-7,53 (m, 3H), 8,50 (dd, 1 H), 8,82 (br s, 2H)

Ejemplo 5**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

Etapla 1: Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

A partir del compuesto del ejemplo 1, etapa 5, (50,0 mg, 113 μ mol) y 5-fluoro-2-metilfenol, se preparó el compuesto del título bruto análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6.

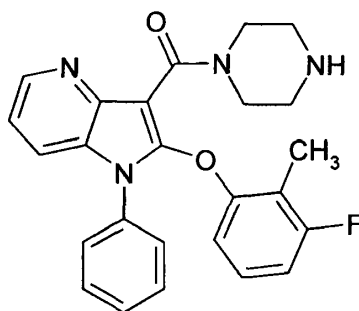
5 LC/MS (método LC4): m/z = 531

Etapla 2: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 1, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 30,6 mg.

10 LC/MS (método LC1): m/z = 430,18; Rt = 1,10 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,13 (s, 3H), 3,04 (br d, 4H), 3,66 (br d, 4H), 6,88 (dt, 1 H), 7,14 (dd, 1H), 7,22 (t, 1 H), 7,28 (q, 1 H), 7,50-7,54 (m, 1 H), 7,57-7,62 (m, 4H), 7,65 (d, 1 H), 8,47 (dd, 1H), 8,81 (br s, 2H)

Ejemplo 6**[2-(3-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

15

Etapla 1: Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

A partir del compuesto del ejemplo 1, etapa 5, (50,0 mg, 113 μ mol) y 3-fluoro-2-metilfenol, se preparó el compuesto del título bruto análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6.

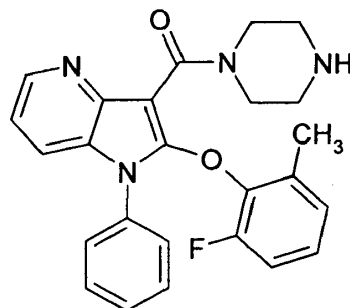
20 LC/MS (método LC4): m/z = 531

Etapla 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 1, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [2-(3-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 29,9 mg.

25 LC/MS (método LC1): m/z = 430,18; Rt = 1,11 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,09 (s, 3H), 3,02 (br d, 4H), 3,63 (br d, 4H), 6,95 (t, 1H), 7,00 (d, 1 H), 7,13 (q, 1 H), 7,28 (q, 1 H), 7,50-7,54 (m, 1 H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,65 (d, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 8,73 (br s, 2H)

Ejemplo 7**[2-(2-Fluoro-6-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-6-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

A partir del compuesto del ejemplo 1, etapa 5, (30,0 mg, 68 μ mol) y 2-fluoro-6-metilfenol, se preparó el compuesto del título bruto análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6.

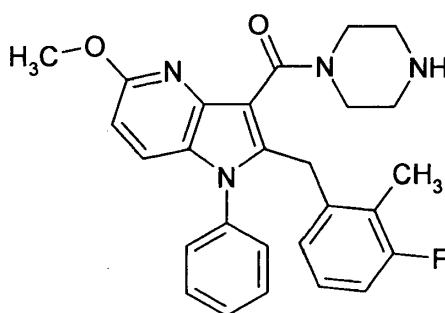
LC/MS (método LC4): m/z = 531

Etapa 2: [2-(2-Fluoro-6-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 1, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [2-(2-fluoro-6-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 6,1 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 431,1; Rt = 0,934 min

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,16 (s, 3H), 3,19 (br s, 4H), 3,70 (br s, 4H), 6,79 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 7,13 (q, 1 H), 7,40 (q, 1 H), 7,46 (dd, 2H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,83 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 9,90 (br s, 2H)

Ejemplo 8**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: 5-Metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1,59 g, 10,7 mmol; véase D. Mazéas et al., Heterocycles 50 (1999), 1065) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 1. Rendimiento: 1,83 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 225

Etapa 2: 5-Metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (1,70 g, 7,58 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2. Rendimiento: 2,30 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 241

Etapla 3: 2-Cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (790 mg, 3,29 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 820 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 287

5 Etapa 4: Ácido 2-cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (920 mg, 3,21 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Rendimiento: 1,09 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 303

10 Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (658 mg, 3,53 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Rendimiento: 1,12 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 471

15 Etapa 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (100 mg, 212 µmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 83 mg.

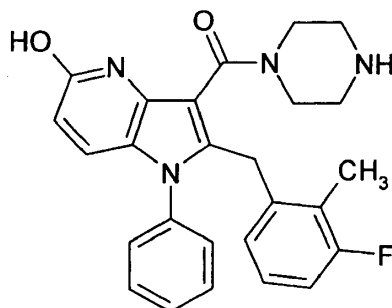
LC/MS (método LC4): m/z = 559

20 Etapa 7: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 6 (23 mg, 41,2 µmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 15,9 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

25 LC/MS (método LC3): m/z = 458,21; Rt = 1,55 min

¹H-NMR: δ (ppm) = 1,84 (s, 3H), 3,11 (br s, 4H), 3,70 (br d, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,63 (d, 1 H), 6,66 (d, 1H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (q, 1 H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 1 H), 7,49-7,52 (m, 3H), 9,04 (br s, 2H)

Ejemplo 9**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

30 Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (537 µl, 537 µmol, 1 M en DCM) a -78 °C a una solución del compuesto del ejemplo 8, etapa 6, (50,0 mg, 89,5 µmol) en DCM (2 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió nuevamente hasta -78 °C y se añadió lentamente tribromuro de boro (3,58 ml, 3,58 mmol, 1 M en DCM). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a 65°C durante 8 días. La mezcla se vertió lentamente en hielo, y después de algunos minutos se añadió DCM. Se separó la capa acuosa y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (amoníaco 7 M en MOH (1,5 a 15%)/DCM). El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de

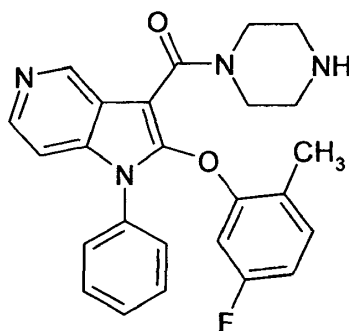
MOH, se añadió ácido clorhídrico (0,1 M), y la mezcla se liofilizó durante una noche para dar 21,3 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 444,20; Rt = 1,17 min

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,84 (s, 3H), 2,98 (br s, 4H), 4,04 (s, 2H), 6,29 (d, 1 H), 6,67 (d, 1H), 6,91 (t, 1 H), 7,01 (q, 1 H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,50-7,53 (m, 3H), 9,29 (br s, 2H)

Ejemplo 10

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



10 Etapa 1: 1-Fenil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina

A una mezcla de 5-azaindol (780 mg, 6,60 mmol), yoduro de cobre(I) (25,1 mg, 132 μmol), (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano (162 μl , 1,35 mmol) y fosfato de potasio (2,52 g, 11,9 mmol) en dioxano (24 ml) se le añadió yodobenceno (739 μl , 6,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C toda la noche. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de gel de sílice y éste se lavó con EA. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida, y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y liofilizaron durante una noche. Rendimiento: 1,28 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 195

Etapa 2: 1-Fenil-1,3-dihidro-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ona

- 20 El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (1,28 g, 6,60 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2.

LC/MS (método LC4): m/z = 211

Etapa 3: 2-Cloro-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 2, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 480 mg.

- 25 LC/MS (método LC4): m/z = 257

Etapa 4: Ácido 2-cloro-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (480 mg, 1,87 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 90 min. Rendimiento: 1,14 g.

- 30 LC/MS (método LC4): m/z = 273

Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (460 mg, 1,69 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Rendimiento: 325 mg.

- 35 LC/MS (método LC4): m/z = 441

Etapla 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (187 mg, 424 μmol) y 5-fluoro-2-metilfenol análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6. Rendimiento: 173 mg.

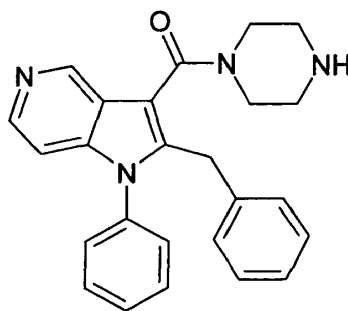
5 LC/MS (método LC4): m/z = 531

Etapla 7: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

10 El compuesto de la etapa 6 (173 mg, 327 μmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 66 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC3): m/z = 430,18; R_t = 0,93 min

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 2,14 (s, 3H), 3,01 (br s, 4H), 3,70 (br s, 4H), 6,92 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,57-7,72 (m, 6H), 8,54 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,45 (br s, 2H)

Ejemplo 11**15 (2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico**

20 A partir del compuesto del ejemplo 10, etapa 5, (49,8 mg, 113 μmol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 2, etapa 1. Rendimiento: 37 mg.

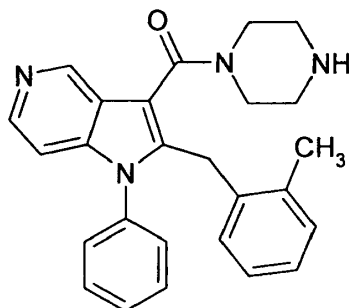
LC/MS (método LC4): m/z = 497

Etapla 2: (2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona

25 A partir del compuesto de la etapa 1 (37,0 mg, 74,5 μmol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) (2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 10,9 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 396,20; R_t = 1,07 min

^1H -NMR: δ (ppm) = 3,72 (br s, 4H), 4,19 (s, 2H), 6,82-6,84 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 3H), 7,39 (br s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 8,91 (br s, 2H), 9,33 (s, 1H)

Ejemplo 12**[2-(2-Metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

A partir del compuesto del ejemplo 10, etapa 5, (49,8 mg, 113 μ mol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 3, etapa 1. Rendimiento: 44 mg.

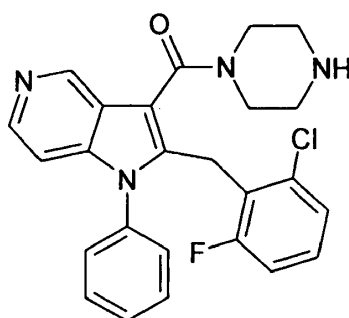
LC/MS (método LC4): m/z = 511

Etapa 2: [2-(2-Metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

A partir del compuesto de la etapa 1 (44,0 mg, 86,2 μ mol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [2-(2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 17,7 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 410,21; Rt = 1,08 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,92 (s, 3H), 2,95 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,81 (d, 1 H), 6,96-7,06 (m, 3H), 7,40 (br s, 2H), 7,48 (br d, 1 H), 7,55-7,60 (m, 3H), 8,47 (d, 1 H), 8,89 (br s, 2H), 9,31 (s, 1 H)

Ejemplo 13**[2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

A partir del compuesto del ejemplo 10, etapa 5, (49,8 mg, 113 μ mol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 26 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 550

Etapa 2: [2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

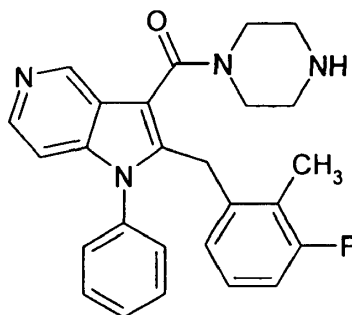
A partir del compuesto de la etapa 1 (26,0 mg, 47,4 μ mol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) [2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 2,7 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 449,10; R_t = 0,865 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm) = 3,12 (br s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 3,92 (br s, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,00 (dt, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,56 (br s, 1 H), 7,61-7,66 (m, 3H), 8,41 (br s, 1 H), 9,21 (br s, 1 H)

5 Ejemplo 14

[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 10 A partir del compuesto del ejemplo 10, etapa 5, (97 mg, 220 μmol), se preparó el compuesto del título análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 30 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 529

Etapas 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

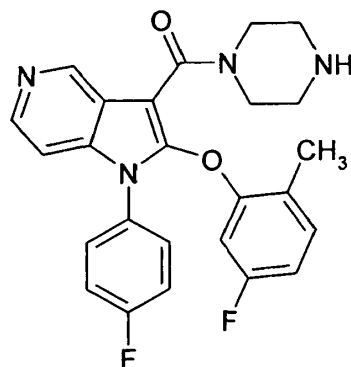
- 15 El compuesto de la etapa 1 (28,3 mg, 53,5 μmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una pequeña cantidad de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 20,1 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 428,20; R_t = 1,04 min

- 20 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,82 (s, 3H), 3,08 (br d, 4H), 3,71 (br d, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,93 (t, 1 H), 7,00 (q, 1 H), 7,41 (br s, 2H), 7,52 (d, 1 H), 7,55-7,60 (m, 3H), 8,47 (d, 1 H), 9,43 (s, 1 H)

Ejemplo 15

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapas 1: 1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-azaindol (1,00 g, 8,47 mmol) y 1-fluoro-4-yodobenceno, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 1. Rendimiento: 1,23 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 213

Etapla 2: 1-(4-Fluoro-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (1,23 g, 5,79 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2. Rendimiento: 1,27 g.

5 LC/MS (método LC4): m/z = 229

Etapla 3: 2-Cloro-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (1,27 g, 5,56 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 278 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 275

10 **Etapla 4: Ácido 2-cloro-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carboxílico**

El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (278 mg, 1,01 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h.

LC/MS (método LC4): m/z = 291

15 **Etapla 5: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-cloro-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 4, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Rendimiento: 386 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 459

20 **Etapla 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (50,0 mg, 109 µmol) y 5-fluoro-2-metilfenol análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6.

LC/MS (método LC4): m/z = 549

Etapla 7: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

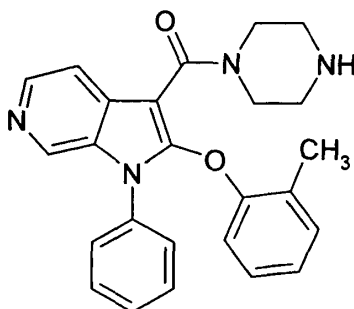
25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 6, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoracético)[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 25,3 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 448,17; Rt = 1,10 min

30 ¹H-NMR: δ (ppm) = 2,14 (s, 3H), 3,04 (br s, 4H), 3,66 (br s, 4H), 6,93 (dt, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 3H), 8,59 (d, 1 H), 9,04 (br s, 2H), 9,29(s, 1 H)

Ejemplo 16

[1-Fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapas 1: 1-Fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 6-azaindol (1,00 g, 8,47 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 10, etapa 1. Rendimiento: 1,20 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 195

5 Etapas 2: 1-Fenil-1,3-dihidro-pirrol[2,3-c]piridin-2-ona

El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (400 mg, 2,06 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2.

LC/MS (método LC4): m/z = 211

Etapas 3: 2-Cloro-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carbaldehído

10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 2, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 111 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 257

Etapas 4: Ácido 2-cloro-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (218 mg, 0,85 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. 217 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 272

Etapas 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (217 mg, 796 µmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Rendimiento: 191 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 441

Etapas 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[1-fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (43,0 mg, 97,5 µmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, y la purificación por HPLC preparativa. Rendimiento: 27 mg.

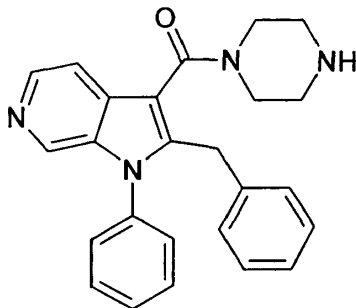
LC/MS (método LC4): m/z = 513

Etapas 7: [1-Fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

30 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 6 (27,0 mg, 52,7 µmol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)[1-fenil-2-(2-metil-fenoxi)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 24 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 412,19; Rt = 0,98 min

¹H-NMR: δ (ppm) = 2,21 (s, 3H), 2,96 (br s, 4H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,61-7,64 (m, 1 H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,05 (d, 1 H), 8,46 (d, 1H), 8,88 (br s, 3H)

Ejemplo 17**(2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico**

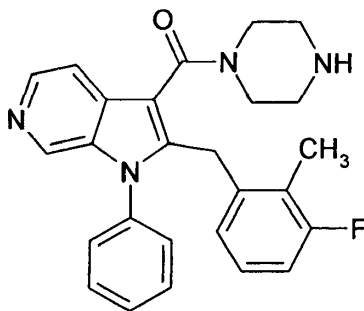
El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto del ejemplo 16, etapa 5, (50,0 mg, 113 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 2, etapa 1. Rendimiento: 105 mg. LC/MS (método LC4): m/z = 497

Etapa 2: (2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (56,3 mg, 113 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)(2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 25 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 396,20; Rt = 0,93 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,90 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,87-6,89 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 3H), 7,51 (br s, 2H), 7,61-7,64 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,99 (br d, 2H)

Ejemplo 18**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 16, etapa 5, (100 mg, 227 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 180 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 529

Etapa 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

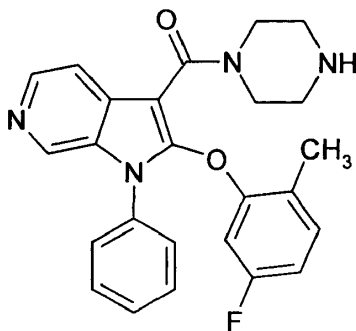
El compuesto de la etapa 1 (120 mg, 226 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una pequeña cantidad de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 36,1 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC3): m/z = 428,20; R_t = 1,06 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,85 (s, 3H), 2,90 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 4,28 (br s, 2H), 6,70 (d, 1 H), 6,95 (t, 1 H), 7,01 (q, 1 H), 7,51 (br s, 2H), 7,58-7,61 (m, 3H), 8,22 (d, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,41 (br s, 1 H), 9,60 (br s, 1 H)

5 Ejemplo 19

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 10 El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto del ejemplo 16, etapa 5, (100 mg, 227 μmol) y 5-fluoro-2-metilfenol, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6.

LC/MS (método LC4): m/z = 531

Etapa 2: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

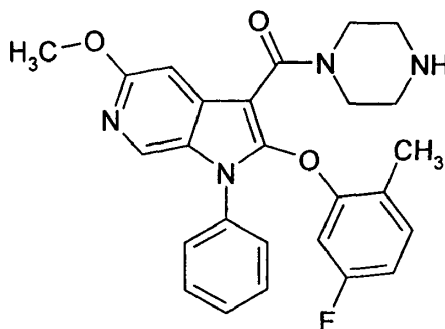
- 15 El compuesto bruto de la etapa 1 se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 25,9 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC3): m/z = 430,18; R_t = 1,04 min

- 20 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,17 (s, 3H), 2,98 (br s, 4H), 3,62 (br s, 4H), 6,99 (dt, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,62 (t, 1 H), 7,68 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,40 (br s, 2H)

Ejemplo 20

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapa 1: 5-Metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

- 25 A una mezcla de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (6,00 g, 40,5 mmol; véase D. Mazéas et al., Heterocycles 50 (1999), 1065), acetilacetato de cobre(II) (1,06 g, 4,05 mmol) y carbonato de potasio (11,2 g, 81,0 mmol) en DMSO (63 ml) se le añadió yodobenceno (4,99 ml, 44,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 h. La

mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de cloruro de amonio (20% en agua). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo tres veces con EA. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice (EA/HEP) proporcionó 8,43 g del compuesto del título.

5 LC/MS (método LC4): m/z = 225

Etapla 2: 5-Metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrol[2,3-c]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (7,68 g, 34,3 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2. Rendimiento: 2,28 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 241

10 **Etapla 3: 2-Cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carbaldehído**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (2,23 g, 9,29 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 914 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 287

Etapla 4: Ácido 2-cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carboxílico

15 El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (790 mg, 2,76 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h.

LC/MS (método LC4): m/z = 303

Etapla 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

20 A una solución del compuesto bruto de la etapa 4, se le añadieron 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (565 mg, 3,03 mmol), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (581 mg, 3,03 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (312 mg, 2,29 mmol) en DMF (20 ml), se añadió NMM (911 μ l, 8,27 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA.
25 La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA (5 a 35%)/HEP) para dar 653 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 471

Etapla 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (100 mg, 212 μ mol) y 5-fluoro-2-metilfenol análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6. Rendimiento: 98,0 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 561

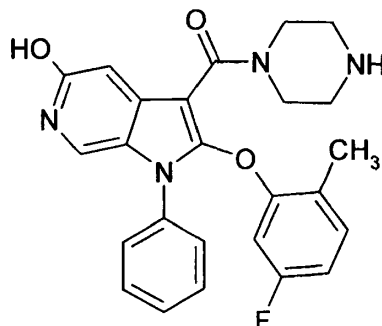
Etapla 7: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

35 El compuesto de la etapa 6 (27,0 mg, 48,2 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 21,9 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 460,19; R_t = 1,06 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,13 (s, 3H), 2,98 (br s, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,89 (dt, 1H), 6,96 (s, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,23 (t, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 7,57-7,63 (m, 4H), 8,14 (s, 1 H), 9,06 (br s, 2H)

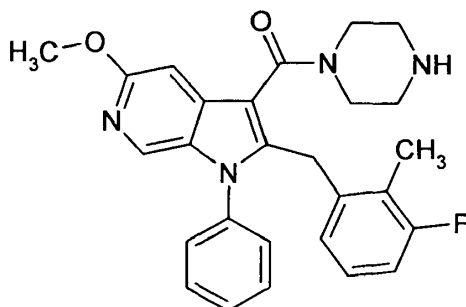
40

Ejemplo 21**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 20, etapa 6, (67,0 mg, 119 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 35,5 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 446,18; Rt = 1,07 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,15 (s, 3H), 2,99 (br s, 4H), 3,61 (br s, 4H), 6,95 (dt, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,21 (d, 1H), 7,27 (t, 1 H), 7,54 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 4H), 8,10 (s, 1 H), 9,27 (br s, 2H)

10 Ejemplo 22**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 20, etapa 5, (104 mg, 220 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 89 mg.

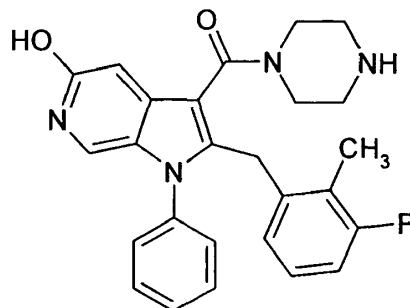
LC/MS (método LC4): m/z = 559

Etapla 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 20 El compuesto de la etapa 1 (25,0 mg, 44,7 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 18,4 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 458,21; Rt = 1,08 min

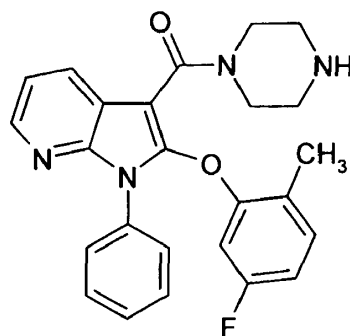
- 25 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,85 (s, 3H), 2,86 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,67 (d, 1 H), 6,92 (t, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,99 (s, 1 H), 9,19 (br s, 2H)

Ejemplo 23**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 22, etapa 1, (60,0 mg, 107 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 29,3 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 444,20; Rt = 1,09 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,84 (s, 3H), 2,93 (br 2, 2H), 3,17 (br s, 2H), 3,56 (br s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,68 (d, 1 H) 6,94 (t, 1 H), 7,01 (q, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 3H), 8,01 (s, 1 H), 9,28 (br s, 1H), 9,56 (br s, 1 H)

Ejemplo 24**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: 1-Fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 7-azaindol (1,18 g, 10,0 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 10, etapa 1. Rendimiento: 960 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 195

Etapa 2: 3,3-Dibromo-1-fenil-1,3-dihidro-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona

A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 (960 mg, 4,94 mmol) en terc-butanol (36 ml), bajo argón, se le añadió perbromuro de bromuro de piridinio (6,32 g, 19,8 mmol) dentro de 2 h en pequeñas porciones a una temperatura entre 30 $^{\circ}\text{C}$ y 35 $^{\circ}\text{C}$. La suspensión se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se disolvió en EA y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA (15 a 40%)/HEP). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y evaporaron. Rendimiento: 1,46 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 369

Etapla 3: 1-Fenil-1,3-dihidro-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona

5 El compuesto de la etapa 2 (1,40 g, 3,80 mmol) se disolvió en etanol (160 ml), y se añadió paladio sobre carbono activado (700 mg, 658 μ mol, 10%). La mezcla de reacción se hidrogenó (1 bar H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró sobre celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice (EA (50%)/HEP) proporcionó 1,10 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 211

Etapla 4: 2-Cloro-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (799 mg, 3,80 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 290 mg.

10 LC/MS (método LC4): m/z = 257

Etapla 5: Ácido 2-cloro-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (280 mg, 1,09 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Rendimiento: 220 mg.

15 LC/MS (método LC4): m/z = 273

Etapla 6: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (220 mg, 807 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Rendimiento: 292 mg.

20 LC/MS (método LC4): m/z = 441

Etapla 7: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 6 (50,0 mg, 113 μ mol) y 5-fluoro-2-metilfenol, análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, y purificación por HPLC preparativa. Rendimiento: 28 mg.

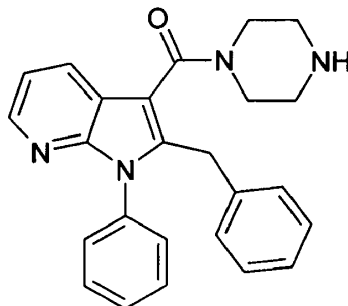
25 LC/MS (método LC4): m/z = 531

Etapla 8: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 6 (28,0 mg, 52,7 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 30 mg.

30 LC/MS (método LC1): m/z = 430,18; Rt = 1,23 min

1H -NMR: δ (ppm) = 2,13 (s, 3H), 3,01 (br s, 4H), 3,67 (br s, 4H), 6,85 (dt, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,21 (t, 1 H), 7,32 (q, 1 H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 4H), 8,06 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,82 (br s, 2H)

Ejemplo 25**(2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 24, etapa 6, (49,8 mg, 113 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 2, etapa 1. Rendimiento: 45 mg.

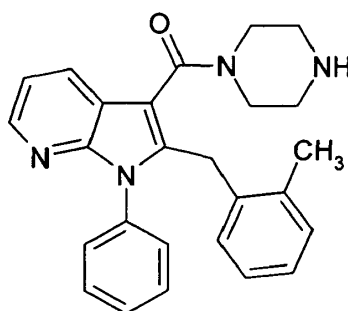
LC/MS (método LC4): m/z = 497

Etapa 2: (2-Bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (40,0 mg, 80,5 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)(2-bencil-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 19 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 396,20; Rt = 1,17 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,93 (br s, 2H), 3,17 (br s, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,83-6,85 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,48-7,50 (m, 3H), 8,05 (dd, 1 H), 8,21 (dd, 1H), 8,93 (br s, 2H)

Ejemplo 26**[2-(2-Metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 24, etapa 6 (66,0 mg, 150 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 3, etapa 1, y purificación por HPLC preparativa como un polvo blanco. Rendimiento: 32 mg.

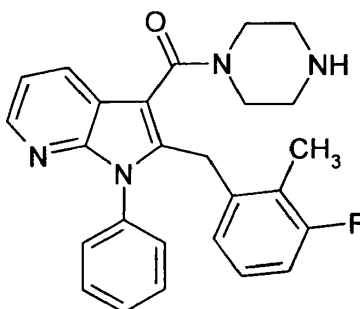
LC/MS (método LC4): m/z = 511

Etapla 2: [2-(2-Metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (30,0 mg, 58,8 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)[2-(2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 29,4 mg.

5 LC/MS (método LC1): m/z = 410,21; R_t = 1,17 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,93 (s, 3H), 2,86 (br s, 2H), 3,15 (br s, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,82 (d, 1 H), 6,95-7,04 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 3H), 8,04 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,84 (br s, 2H)

Ejemplo 27**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

10

Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 24, etapa 6, (66,0 mg, 150 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 20 mg.

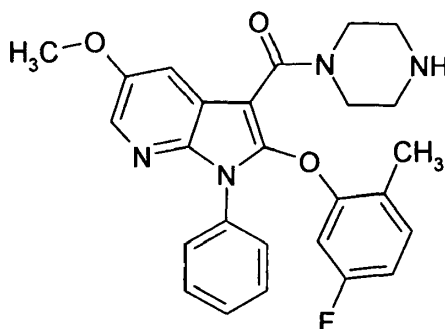
15 LC/MS (método LC4): m/z = 529

Etapla 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (20,0 mg, 37,8 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 15 mg.

20 LC/MS (método LC1): m/z = 428,20; R_t = 1,23 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,84 (s, 3H), 2,95 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H), 3,62 (br s, 4H), 4,17 (s, 2H), 6,67 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 6,99 (q, 1H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 3H), 8,06 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,80 (br s, 2H)

Ejemplo 28**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

25

Etapas 1: 5-Metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (6,00 g, 40,5 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 20, etapa 1. Rendimiento: 5,69 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 225

5 Etapas 2: 5-Metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (5,68 g, 25,3 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2. Rendimiento: 1,71 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 241

Etapas 3: 2-Cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (1,56 g, 6,49 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 475 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 287

Etapas 4: Ácido 2-cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (500 mg, 1,74 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4, excepto que la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 h. Rendimiento: 490 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 303

Etapas 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (490 mg, 1,62 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 20, etapa 5. Rendimiento: 580 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 471

Etapas 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

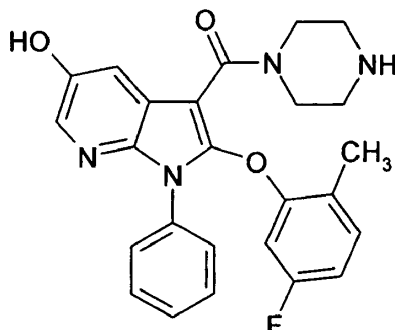
25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (100 mg, 212 µmol) y 5-fluoro-2-metilfenol análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6. Rendimiento: 99,0 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 561

Etapas 7: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

30 El compuesto de la etapa 6 (30,0 mg, 53,5 µmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 20,4 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. LC/MS (método LC1): m/z = 460,19; Rt = 1,31 min

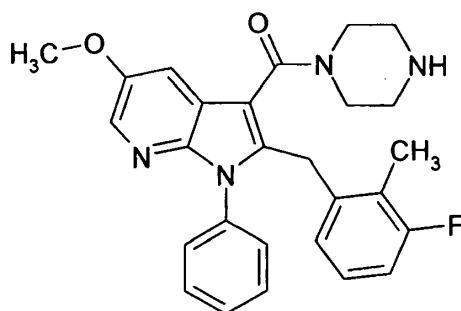
35 ¹H-NMR: δ (ppm) = 2,13 (s, 3H), 2,99 (br s, 4H), 3,70 (br s, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,20 (t, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,48-7,55 (m, 4H), 7,60 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 9,13 (br s, 2H)

Ejemplo 29**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 28, etapa 6, (70,0 mg, 125 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 32,0 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 446,18; R_t = 1,26 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,12 (s, 3H), 2,98 (br s, 4H), 3,69 (br s, 4H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,19 (q, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 4H), 7,88 (d, 1 H), 9,20 (br s, 2H), 9,65 (br s, 1 H)

10 Ejemplo 30**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 28, etapa 5, (100 mg, 212 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 110 mg.

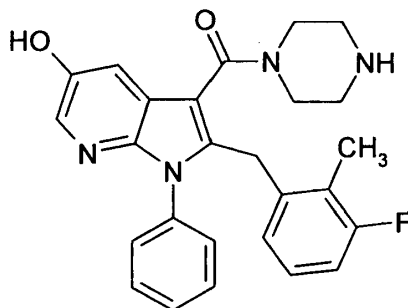
LC/MS (método LC4): m/z = 559

Etapla 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 20 El compuesto de la etapa 1 (35,0 mg, 62,6 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 17,6 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC2): m/z = 458,21; R_t = 2,68 min

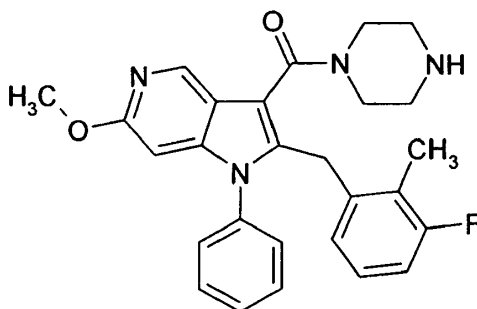
- 25 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,84 (s, 3H), 2,90 (br s, 2H), 3,19 (br s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,65 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 6,99 (q, 1 H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,56 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 9,05 (br s, 2H)

Ejemplo 31**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 22, etapa 1, (72,0 mg, 129 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 11,2 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 444,20; R_t = 1,21 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,83 (s, 3H), 2,92 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,99 (q, 1H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,42-7,45 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 9,05 (br d, 2H), 9,57 (br s, 1H)

10 Ejemplo 32**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: 6-Metoxi-1-fenil-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridina (4,25 g, 28,6 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 1, para dar 4,92 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 225

Etapa 2: 3,3-Dibromo-6-metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-2-ona

- 20 A una solución agitada de 4,92 g (21,9 mmol) del compuesto de la etapa 1 en terc-butanol (177 ml) y agua (177 ml) se le añadió bromo gota a gota en 10 min (5,06 ml, 98,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio hasta que el valor de pH fue aproximadamente 6,5 a 7, y luego se añadió EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 9,40 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 398

Etapa 3: 6-Metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-2-ona

- 25 A una solución de 8,73 g del compuesto de la etapa 2 en ácido acético (180 ml) se le añadió zinc, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con EA, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en etanol (245 ml), y se añadió paladio sobre carbono activado (1,75 g, 1,64 mmol, 10%). La mezcla de reacción se hidrogenó (5,2 bar

H₂) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró sobre celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA (10 a 70%)/HEP). Se obtuvieron 870 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 241

5 **Etapla 4: 2-Cloro-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbaldehído**

A partir del compuesto de la etapa 3 (870 mg, 3,62 mmol), el compuesto del título se preparó análogamente a como se describió en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 300 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 287

Etapla 5: Ácido 2-cloro-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carboxílico

- 10 El compuesto de la etapa 4 (300 mg, 1,05 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 45°C. Se obtuvieron 304 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 303

Etapla 6: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

- 15 A partir del compuesto de la etapa 5 (304 mg, 1,00 mmol), el compuesto del título se preparó análogamente a como se describió en el ejemplo 20, etapa 5. Rendimiento: 300 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 471

Etapla 7: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 20 A zinc (167 mg, 2,55 µmol), en THF seco (500 µl), en un matraz seco en atmósfera de argón, se le añadió 1,2-dibromoetano (5,49 µl, 63,7 µmol). La mezcla se calentó tres veces hasta reflujo con una pistola de calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego se añadió clorotrimetilsilano (0,27 µl, 2,12 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Posteriormente, el matraz se dispuso en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de 3-fluoro-2-metil-bencilbromuro (259 mg, 1,27 mmol) en THF seco (1 ml) de modo que la
- 25 temperatura permaneciera a 0 °C. La mezcla se agitó a 0°C durante 4,5 horas y se dispuso en un refrigerador durante una noche. Luego la mezcla enfrida se añadió gota a gota a una solución pre-enfriada (-78 °C) de B-OM-9-BBN (2,12 ml, 2,12 mmol, 1 M) en hexano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió DMF (5 ml), seguido del compuesto de la etapa 6 (100 mg, 212 µmol), acetato de paladio(II) (4,77 mg, 21,2 µmol) y S-PHOS (17,4 mg, 42,5 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar, la
- 30 mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA (10 a 60%)/HEP) para dar 90 mg del compuesto del título.

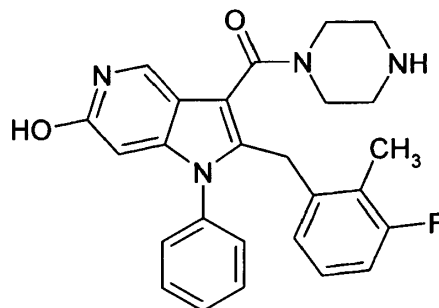
LC/MS (método LC4): m/z = 559

Etapla 8: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 35 El compuesto de la etapa 7 (33 mg, 59,1 µmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 22,3 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC6): m/z = 458,21; Rt = 2,45 min

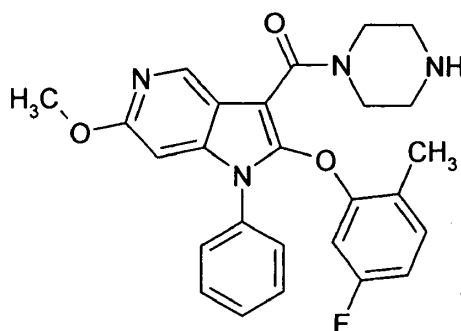
- 40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,81 (d, 3H), 3,08 (br s, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,66 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 6,99 (q, 1 H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 8,64 (s, 1 H), 9,28 (br s, 2H)

Ejemplo 33**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 32, etapa 7, (60,8 mg, 109 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 18,7 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 444,20; Rt = 1,67 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,80 (d, 1 H), 4,05 (s, 2H), 6,27 (s, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (q, 1 H), 7,31 (s, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 9,28 (br s, 2H)

10 Ejemplo 34**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, a partir del compuesto del ejemplo 32, etapa 6, (100 mg, 212 μ mol) y 5-fluoro-2-metilfenol. Rendimiento: 88 mg.

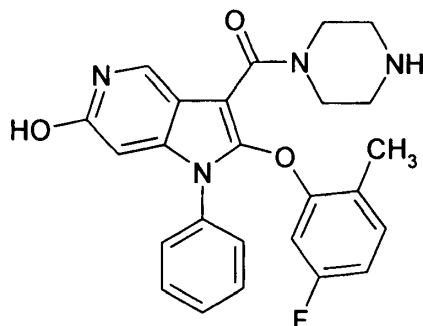
LC/MS (método LC4): m/z = 561

Etapla 2: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 20 El compuesto de la etapa 1 (27,0 mg, 48,1 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 15,5 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC4): m/z = 461,20; Rt = 0,95 min

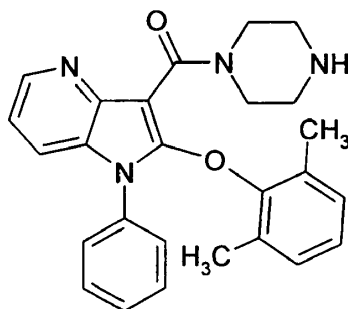
- 25 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,11 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,90 (m, 3H), 6,51 (m, 1 H), 6,86 (m, 2H), 7,28 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,53 (m, 4H), 8,56 (m, 1 H), 9,17 (m, 2H)

Ejemplo 35**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 34, etapa 1, (61 mg, 108 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 25,9 mg.

LC/MS (método LC6): m/z = 446,18; R_t = 2,37 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 210 (s, 3H), 3,00 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 6,88 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,54 (m, 4H), 8,40 (m, 1 H), 9,28 (m, 2H)

10 **Ejemplo 36****[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, a partir del compuesto del ejemplo 1, etapa 5, (100,0 mg, 227 μ mol) y 2,6-dimetilfenol. Rendimiento: 96 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 500

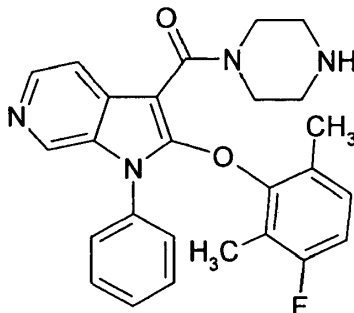
Etapa 2: [2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 51 mg.

LC/MS (método LC1): m/z = 426,21; R_t = 1,71 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,16 (s, 6H), 2,94 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,44 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,72 (m, 4H), 7,92 (m, 1 H), 8,48 (m, 1H), 9,24 (m, 2H)

25

Ejemplo 37**[2-(3-Fluoro-2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

5 **Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, a partir del compuesto del ejemplo 16, etapa 5, (100 mg, 227 μ mol) y 3-fluoro-2,6-dimetilfenol.

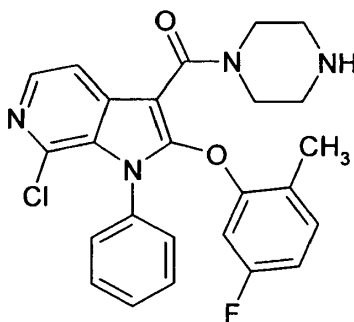
LC/MS (método LC4): m/z = 545

Etapa 2: [2-(3-Fluoro-2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 10 El compuesto bruto de la etapa 1 se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 42 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 445,30; Rt = 2,43 min

- 15 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,10 (m, 6H), 2,94 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 7,16 (m, 1 H), 7,59 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 8,05 (m, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,81 (m, 1H), 9,41 (m, 2H)

Ejemplo 38**[7-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

20 **Etapa 1: 7-Metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1 g, 6,75 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 1. Rendimiento: 1,27 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 225

Etapa 2: 7-Metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (1,19 g, 5,31 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 2. Rendimiento: 0,74 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 241

Etapas 3: 2,7-Dicloro-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (639 mg, 2,66 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 490 mg.

5 LC/MS (método LC4): m/z = 291

Etapas 4: Ácido 2,7-dicloro-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (691 mg, 2,37 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 1,11 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 273

10 Etapas 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(2,7-dicloro-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

El compuesto bruto de la etapa 4 (1,11 g) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Se obtuvieron 587 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 475

15 Etapas 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[7-cloro-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (160 mg, 336 µmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 5, etapa 1. Rendimiento: 102 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 566

20 Etapas 7: [7-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

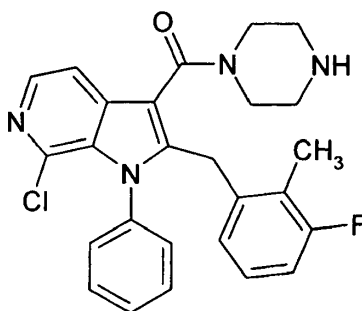
El compuesto de la etapa 6 (35 mg, 62 µmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 5, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una pequeña cantidad de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 32 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [7-cloro-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

25 LC/MS (método LC1): m/z = 464,14; Rt = 1,92 min

¹H-NMR: δ (ppm) = 2,02 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 6,88 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7,20 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,68 (m, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 9,20 (m, 2H)

Ejemplo 39

[7-Cloro-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



30

Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[7-cloro-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del ejemplo 38, etapa 5, (100 mg, 210 µmol), se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1, para dar una mezcla del compuesto del título y éster terc-butílico del ácido 4-[2,7-bis-(3-fluoro-2-

metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico que se separó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 564

Etapla 2: [7-Cloro-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

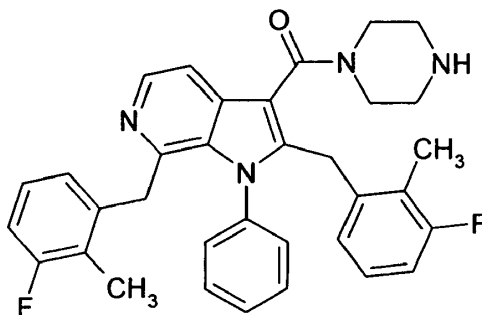
- 5 El compuesto de la etapa 1 (30 mg, 53 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 8,6 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [7-cloro-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-metoxi-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 462,16; R_t = 1,99 min

- 10 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,68 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 6,17 (m, 1 H), 7,00 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,56 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,48 (m, 1 H)

Ejemplo 40

[2,7-Bis-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



- 15 **Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2,7-Bis-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del ejemplo 38, etapa 5, (100 mg, 210 μ mol), se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1, para dar una mezcla del compuesto del título y éster terc-butílico del ácido 4-[7-cloro-2-bis-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico que se separó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título.

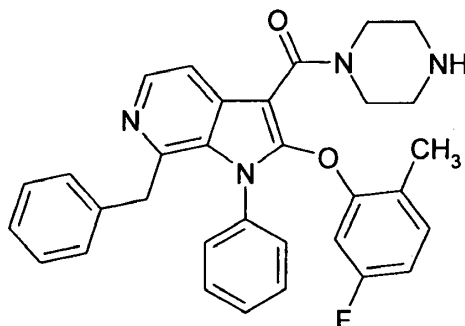
LC/MS (método LC4): m/z = 651

Etapla 2: [2,7-Bis-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 25 El compuesto de la etapa 1 (40 mg, 61 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una pequeña cantidad de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 30 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2,7-bis-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC4): m/z = 550,25; R_t = 1,35 min

- 30 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,16 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,12 (m, 1 H), 6,70 (m, 1H), 6,95 (m, 1 H), 7,03 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,48 (m, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,50 (m, 1H), 9,37 (m, 1 H)

Ejemplo 41**[7-Bencil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[7-bencil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 38, etapa 6, (45 mg, 80 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 37 mg.

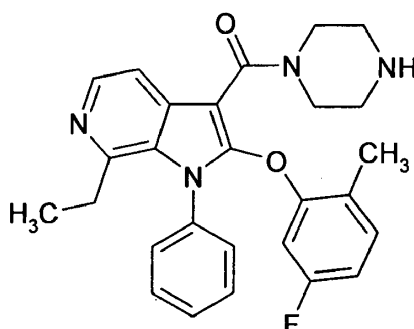
LC/MS (método LC4): m/z = 621

Etapa 2: [7-Bencil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 10 El compuesto de la etapa 1 (37 mg, 60 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una pequeña cantidad de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 35 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [7-bencil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC6): m/z = 520,23; Rt = 2,59 min

- 15 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,06 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,98 (m, 1 H), 7,18 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 8,08 (m, 1 H), 8,46 (m, 1H), 9,33 (m, 2H)

Ejemplo 42**[7-Etil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****20 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[7-etil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

Una mezcla del compuesto del ejemplo 38, etapa 6, (65 mg, 115 μ mol), acetilacetato de hierro(III) (2,03 mg, 5,7 μ mol) y NMP (102,6 mg, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de etilmagnesio (115 μ l, 230 μ mol, 2 M en THF) y la solución resultante se agitó durante 5 min. La mezcla marrón se inactivó con agua y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/HEP) para dar 29 mg del compuesto del título.

- 25

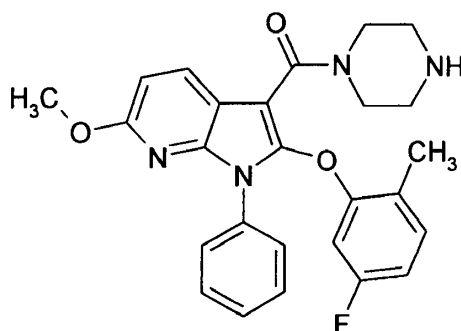
LC/MS (método LC4): m/z = 558,66

Etapla 2: [7-Etil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 1 (29 mg, 52 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una pequeña cantidad de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 12 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [7-etil-2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC6): m/z = 458,21; Rt = 2,38 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,06 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,58 (q, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,42 (m, 1 H)

Ejemplo 43**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: 6-Metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

Se hizo reaccionar 6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 6,75 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 20, etapa 1, para dar 9,64 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 225

Etapla 2: 6-Metoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

A una solución agitada de 9,64 g (43 mmol) del compuesto de la etapa 1 en DCM (250 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (6,02 g, 45 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y el disolvente se evaporó. El residuo restante se disolvió en una mezcla de ácido acético (180 ml) y ácido fosfórico (31 ml) y se calentó hasta 125 °C durante 1 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo restante se vertió en hielo y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite restante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/HEP) para dar 4,80 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 241

Etapla 3: 2-Cloro-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (4,32 g, 18,0 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 1,77 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 287

Etapla 4: Ácido 2-cloro-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (1,77 g, 6,17 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 2,62 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 303

Etapla 5: Éster terc-butilico del ácido 4-(6-cloro-2-metoxi-7-fenil-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-5-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

El compuesto bruto de la etapa 4 (2,62 g) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 20, etapa 5. Se obtuvieron 2,71 g del compuesto del título.

5 LC/MS (método LC4): m/z = 471

Etapla 6: Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (153 mg, 325 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 5, etapa 1. Rendimiento: 80 mg.

10 LC/MS (método LC4): m/z = 562

Etapla 7: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 6 (30 mg, 54 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 5, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 16 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metoxi-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

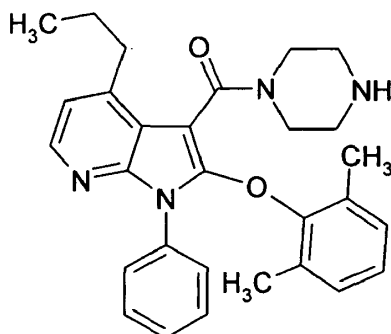
15 LC/MS (método LC6): m/z = 460,19; R_t = 2,92 min

LC/MS (método LC6): m/z = 460,19; R_t = 2,92 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,12 (s, 3H), 3,00 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,69 (m, 1 H), 6,80 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (m, 1 H), 7,51 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 9,15 (m, 1 H)

Ejemplo 44

20 **[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

**Etapla 1: 4-Cloro-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

Se hizo reaccionar 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 g, 65,5 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 20, etapa 1, para dar 9,81 g del compuesto del título.

25 LC/MS (método LC4): m/z = 229

Etapla 2: 1-Fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título bruto se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (4,69 g, 20,5 mmol) y cloruro de propilmagnesio, análogamente a lo descrito en el ejemplo 42, etapa 1. Rendimiento: 3,57 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 237

30 **Etapla 3: 3,3-Dibromo-1-fenil-4-propil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 2 (3,57 g, 15,1 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 32, etapa 2. Rendimiento: 8,5 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 410

Etapla 4: 1-Fenil-4-propil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 (8,5 g) análogamente a lo descrito en el ejemplo 32, etapa 3. Rendimiento: 3,53 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 253

5 Etapa 5: 2-Cloro-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (3,53 g, 14,0 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 2,59 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 299

Etapla 6: Ácido 2-cloro-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

- 10 El compuesto de la etapa 5 (1,59 g, 5,32 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 1,73 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 315

Etapla 7: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

- 15 El compuesto bruto de la etapa 6 (1,73 g) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Se obtuvieron 1,28 g del compuesto del título.

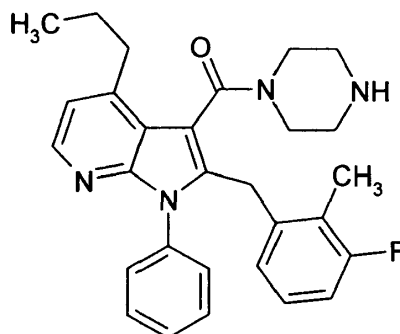
LC/MS (método LC4): m/z = 483

Etapla 8: [2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 20 A una solución de 2,6-dimetilfenol (152 mg, 1,24 μ mol) en NMP (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (50 mg, 1,24 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Después de añadir 100 mg (207 μ mol) del compuesto de la etapa 7, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 140 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo restante se disolvió en DCM (12 ml) y TFA (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa.
- 25 Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y liofilizaron durante una noche. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 34 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 468,25; Rt = 2,60 min

- 30 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0,91 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 2,19 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 8,06 (m, 1H), 9,13 (m, 2H)

Ejemplo 45**[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 44, etapa 7, (150 mg, 310 μ mol), análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 175 mg.

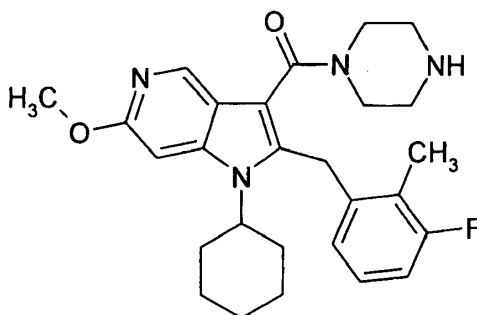
5 LC/MS (método LC4): m/z = 572

Etapla 2: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

10 El compuesto de la etapa 1 (175 mg, 307 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 90 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-4-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 470,25; Rt = 2,61 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0,95 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,96 (m, 1 H), 3,14 (m, 2H), 4,04 (m, 3H), 6,65 (m, 1 H), 6,88 (m 1 H), 7,07 (m, 1 H), 7,25 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 8,10 (m, 1 H), 9,23 (m, 2H)

Ejemplo 46**15 [1-Ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: 1-Ciclohex-2-enil-6-metoxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina**

20 Se disolvieron dímero de cloruro de alilpaladio(II) (558 mg, 1,52 mmol) y trifenilfosfina (1,75 g, 6,68 mmol) en DMF seca (210 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éster metílico del éster ciclohex-2-enílico del ácido carbónico (9,47 g, 60,74 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Se añadieron 6-metoxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (4,5 g, 30,37 mmol) y carbonato de cesio (19,79 g, 60,74 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la mezcla se repartió entre agua y EA, la fase acuosa se extrajo con EA y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/HEP) para dar 5,6 g del compuesto del título.

25 LC/MS (método LC4): m/z = 229

Etapla 2: 1-Ciclohexil-6-metoxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

El compuesto de la etapa 1 (5,6 g, 24,5 mmol) y paladio sobre carbono (1,12 g, 10%) se agitaron en etanol (160 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para dar 5,34 g del compuesto del título.

30 LC/MS (método LC4): m/z = 231

Etapla 3: 3,3-Dibromo-1-ciclohexil-6-metoxi-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona

El compuesto de la etapa 2 (5,34 g, 23,2 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 32, etapa 2, para dar 34,5 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 405

35

Etapas 4: 1-Ciclohexil-6-metoxi-1,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-2-ona

El compuesto bruto de la etapa 3 (34,4 g) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 32, etapa 3, para dar 8,68 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 247

5 Etapas 5: 2-Cloro-1-ciclohexil-6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 4 (8,68 g) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 3,60 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 294

Etapas 6: Ácido 2-cloro-1-ciclohexil-6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-carboxílico

- 10 El compuesto de la etapa 5 (1,60 g, 5,47 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 1,60 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 310

Etapas 7: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-ciclohexil-6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

- 15 El compuesto bruto de la etapa 6 (1,60 g) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Se obtuvieron 540 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 478

Etapas 8: Éster terc-butílico del ácido 4-[1-ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 7 (180 mg, 377 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 86 mg.

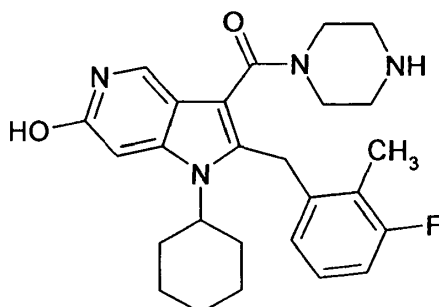
LC/MS (método LC4): m/z = 566

Etapas 9: [1-Ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 25 El compuesto de la etapa 8 (38 mg, 67 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 2. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 21 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [1-ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 464,26; R_t = 2,55 min

- 30 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,05 (m, 2H), 1,32 (m, 1 H), 1,42 (m, 2H), 1,53 (m, 1 H), 1,70 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,97 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 6,63 (m, 1 H), 7,19 (m, 3H), 8,58 (m, 1 H), 9,20 (m, 1H), 9,30 (m, 1 H)

Ejemplo 47**[1-Ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

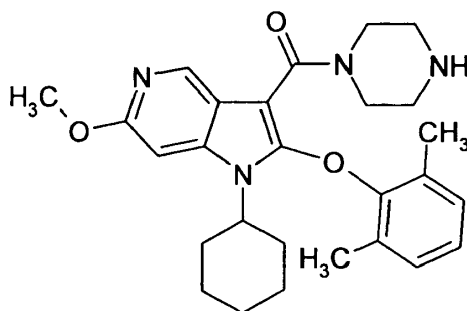
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 46, etapa 8, (42 mg, 74 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [1-ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 8 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 451,20; R_t = 1,05 min

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm) = 1,21 (m, 4H), 1,68 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,96 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,10 (m, 2H), 8,51 (m, 1 H)

Ejemplo 48

[1-Ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-metoxi-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



- 10 **Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[1-ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-metoxi-1H-pirroló[3,2-c]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 46, etapa 7, (180 mg, 377 μ mol) y 2,6-dimetilfenol análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6. Rendimiento: 117 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 564

- 15 **Etapla 2: [1-Ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-metoxi-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

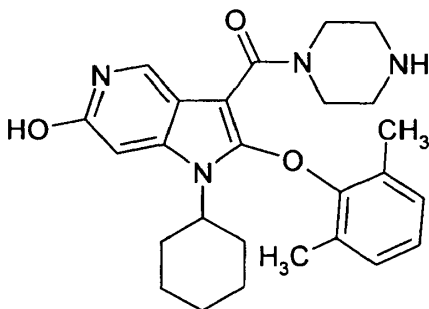
El compuesto de la etapa 1 (52 mg, 92 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 33 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [1-ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-metoxi-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

- 20 LC/MS (método LC1): m/z = 464,26; R_t = 2,55 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,33 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,28 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 4,02 (m, 3H), 4,68 (m, 1 H), 7,11 (m, 3H), 7,39 (m, 1 H), 8,37 (m, 1H), 9,18 (m, 1 H)

Ejemplo 49

[1-Ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



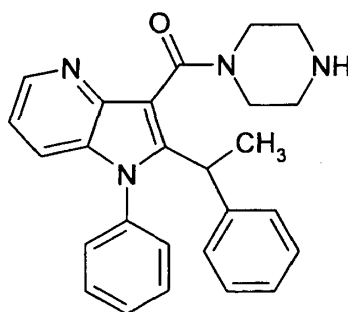
- 25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 48, etapa 1, (63 mg, 112 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9 y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [1-ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 10 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 449,20; R_t = 1,08 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm) = 1,35 (m, 2H), 161 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 2,06 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 4,61 (m, 1 H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 8,22 (m, 1H)

Ejemplo 50

5 [1-Fenil-2-(1-fenil-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



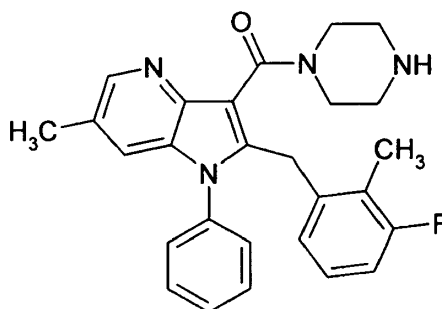
Una solución del compuesto del ejemplo 1, etapa 5, (120 mg, 27 μmol), bromuro de α -metilbencilzinc (820 μl , 408 μmol , 0,5 M en THF), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (15,6 mg, 54 μmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (15,6 mg, 27 μmol) en THF (5 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El intermedio se purificó por HPLC preparativa y se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 20 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [1-fenil-2-(1-fenil-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

15 LC/MS (método LC1): m/z = 410,21; R_t = 1,65 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,65 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 4,28 (m, 1 H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,41 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,66 (m, 4H), 8,54 (m, 1 H), 9,23 (m, 2H)

Ejemplo 51

[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



20

Etapas 1: 5-Metil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-ilamina

Se disolvieron 2-cloro-5-metil-piridin-3-ilamina (10 g, 70,13 mmol), trimetilsililacetileno (13,8 g, 140,3 mmol), yoduro de cobre(I) (534 mg, 2,81

mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,97 g, 2,81 mmol) en trietilamina (140 ml), y se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/HEP) para dar 5,12 g del compuesto del título.

25

LC/MS (método LC4): m/z = 205

Etapla 2: 6-Metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Se añadió gota a gota una solución del compuesto de la etapa 1 (5,12 g, 25,1 mmol) en NMP (125 ml) a temperatura ambiente a terc-butilato de potasio (5,91 g, 52,6 mmol) en NMP (125 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 2,5 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 133

Etapla 3: 6-Metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

El compuesto de la etapa 2 (2,50 g, 18,9 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 20, etapa 1, para dar 966 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 209

Etapla 4: 3,3-Dibromo-6-metil-1-fenil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El compuesto de la etapa 3 (800 mg, 3,84 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 24, etapa 2. Se obtuvieron 1,97 g del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 383

Etapla 5: 6-Metil-1-fenil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 4 (1,97 g) análogamente a lo descrito en el ejemplo 32, etapa 3. Rendimiento: 770 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 224

Etapla 6: 2-Cloro-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 5 (760 mg, 3,39 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 910 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 271

Etapla 7: 2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 6 (150 mg, 554 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 4, etapa 1. Rendimiento: 22 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = : 359

Etapla 8: Ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 7 (20 mg, 56 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título bruto.

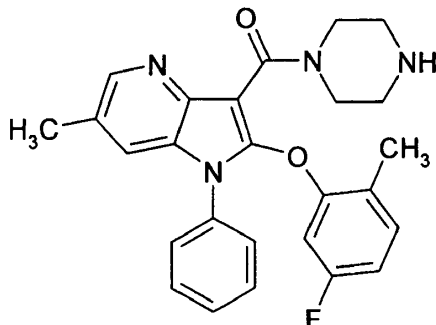
LC/MS (método LC4): m/z = 375

Etapla 9: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto bruto de la etapa 8 (60 mg) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5, y posteriormente como se describió en el ejemplo 4, etapa 2. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 6,4 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC4): m/z = 443,20; Rt = 0,98 min

¹H-NMR (400 MHz, MOH-D₄): δ (ppm) = 1,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 4,35 (m, 2H), 6,83 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,48 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 8,09 (m, 1 H), 8,53 (m, 1 H)

Ejemplo 52**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapas 1: 2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído**

- 5 El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, a partir del compuesto del ejemplo 51, etapa 6, (150 mg, 554 μ mol) y 5-fluoro-2-metilfenol. Rendimiento: 25 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 361

Etapas 2: Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carboxílico

- 10 El compuesto de la etapa 1 (25 mg, 69 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 377

Etapas 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-1-fenil-H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 15 El compuesto bruto de la etapa 2 (17 mg) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 545

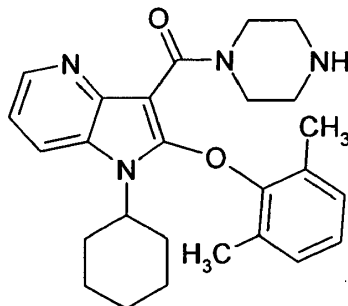
Etapas 4: [2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- 20 El compuesto de la etapa 3 (19 mg, 35 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7. La disolución del sólido obtenido en una cantidad pequeña de MOH, la adición de ácido clorhídrico (0,1 M) y la liofilización durante una noche proporcionaron 2,4 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC4): m/z = 445,20; R_t = 1,01 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm) = 2,20 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 6,89 (m, 2H), 7,23 (m, 1 H), 7,60 (m, 5H), 8,09 (m, 1 H), 8,48 (m, 1 H)

25

Ejemplo 53**[1-Ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapa 1: 1-Ciclohex-2-enil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (5,7 g, 48,2 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 46, etapa 1. Rendimiento: 7,3 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 199

Etapa 2: 1-Ciclohexil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (7,30 g, 36,8 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 46, etapa 2. Rendimiento: 7,36 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 201

Etapa 3: 3,3-Dibromo-1-ciclohexil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El compuesto de la etapa 2 (7,63 g, 38,1 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 24, etapa 2. Se obtuvieron 20 g del compuesto del título bruto.

- 15 LC/MS (método LC4): m/z = 375

Etapa 4: 1-Ciclohexil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto bruto de la etapa 3 (20 g) análogamente a lo descrito en el ejemplo 32, etapa 3. Rendimiento: 2,1 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 217

- 20 **Etapa 5: 2-Cloro-1-ciclohexil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (1,60 g, 7,40 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 1,20 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 263

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

- 25 El compuesto de la etapa 5 (700 mg, 2,66 mmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 740 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC4): m/z = 279

Etapa 7: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-ciclohexil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

- 30 El compuesto bruto de la etapa 6 (740 mg) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Se obtuvieron 660 mg del compuesto del título.

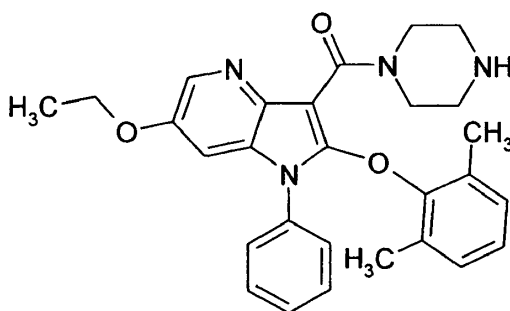
LC/MS (método LC4): m/z = 448

Etapla 8: [1-Ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 7 (200 mg, 447 μ mol) y 2,6-dimetilfenol se hicieron reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, y el producto se hizo reaccionar posteriormente como se describió en el ejemplo 1, etapa 7. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 32 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [1-ciclohexil-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 432,25; Rt = 2,43 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,47 (m, 1 H), 1,58 (m, 2H), 1,72 (m, 1 H), 1,92 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,41 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 4,80 (m, 1 H), 7,16 (m, 3H), 7,55 (m, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,76 (m, 1H), 9,26 (m, 2H)

Ejemplo 54**[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-6-etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona****Etapla 1: 5-Etoxi-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-ilamina**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-5-etoxi-piridin-3-ilamina (20 g, 92,1 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 51, etapa 1. Rendimiento: 15,9 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 235

Etapla 2: 6-Etoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (12,5 g, 53,3 mmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 52, etapa 2. Rendimiento: 6,0 g.

LC/MS (método LC4): m/z = 163

Etapla 3: 6-Etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Se añadió yodobenceno (5,85 ml, 28,7 mmol) a una mezcla del compuesto de la etapa 2 (3 g, 18,5 mmol), yoduro de cobre (I) (387,6 mg, 2,04 mmol), cloruro de litio (941,1 mg, 22,2 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (505,5 mg, 5,74 mmol) y carbonato de potasio (9,10 g, 65,9 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron una solución de hidróxido de amonio (10% en agua) y EA. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/HEP) para dar 3,40 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 239

Etapla 4: 6-Etoxi-1-fenil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

El compuesto de la etapa 3 (2,05 g, 8,60 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió N-clorosuccinimida (1,26 g, 9,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó, y el sólido obtenido se disolvió en ácido acético (10 ml) y se calentó hasta 70 °C. Después de la adición de ácido fosfórico (7,31 ml, 107 mmol, 85%), la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 días. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/HEP 1:6). Se obtuvieron 650 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 255

Etapla 5: 2-Cloro-6-etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 4 (80 mg, 317 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3. Rendimiento: 50 mg.

LC/MS (método LC4): m/z = 201

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

El compuesto de la etapa 5 (50 mg, 166,3 μ mol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 4. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 h. Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): m/z = 317

10 Etapla 7: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-6-etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico

El compuesto bruto de la etapa 6 (47 mg) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título.

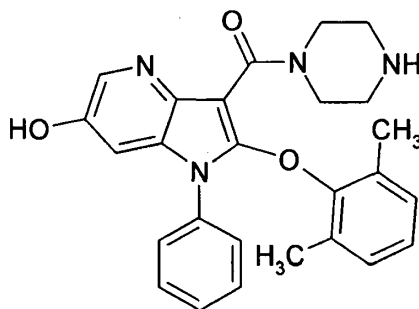
LC/MS (método LC4): m/z = 486

Etapla 8: [2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-6-etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

15 El compuesto de la etapa 7 (28 mg, 57,7 μ mol) y 2,6-dimetilfenol se hicieron reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6, y el producto se hizo reaccionar luego como se describió en el ejemplo 1, etapa 7. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 15 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

20 LC/MS (método LC4): m/z = 471,20; Rt = 0,75 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1,32 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 4,10 (q, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,29 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,68 (m, 4H), 8,18 (m, 1 H), 9,21 (m, 2H)

Ejemplo 55**[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona**

25

Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-etoxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 54, etapa 7, (290 mg, 598 μ mol) y 2,6-dimetilfenol análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6. Rendimiento: 170 mg.

30 LC/MS (método LC10): m/z = 571

Etapla 2: [2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

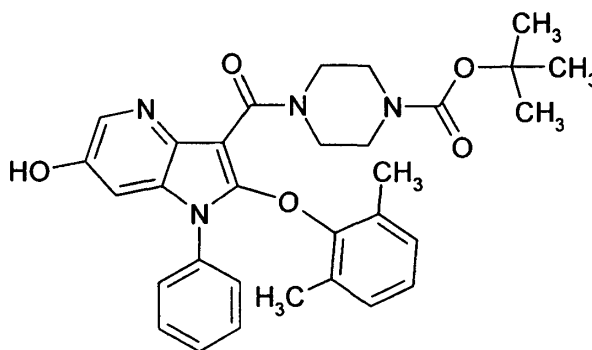
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 (170 mg, 298 μ mol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 9, y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Rendimiento: 25,9 mg.

LC/MS (método LC9): m/z = 442,20; R_t = 2,47 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,13 (s, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 6,08 (s, 3H), 7,30 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,70 (m, 4H), 8,11 (m, 1 H), 9,25 (m, 2H)

Ejemplo 56

- 5 **Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico**

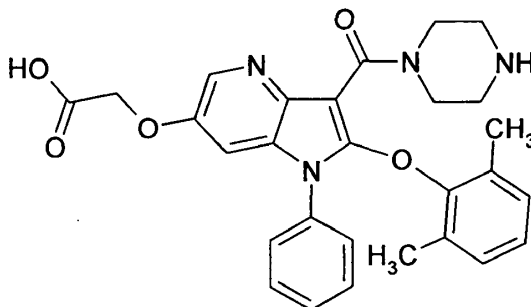


- 10 A una solución de 80 mg (181 μmol) del compuesto del ejemplo 55, etapa 2, en MOH (1,0 ml) y THF (2,0 ml) se le añadió hidrógenocarbonato de sodio (45,6 mg, 542 μmol) y una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (43,4 mg, 199 μmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron y el sólido obtenido se disolvió en EA y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 90 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC10): m/z = 543

Ejemplo 57

- 15 **Ácido [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-3-(piperazina-1-carbonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-iloxi]-acético**



Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[6-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-indol-3-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

- 20 El compuesto del ejemplo 56 (60 mg, 111 μmol), carbonato de cesio (108 mg, 332 μmol) y bromoacetato de terc-butilo (17,9 μl , 23,7 μmol) se agitaron en DMF a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/HEP). Rendimiento: 67 mg.

LC/MS (método LC10): m/z = 657

Etapla 2: Ácido [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-3-(piperazina-1-carbonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-iloxi]-acético

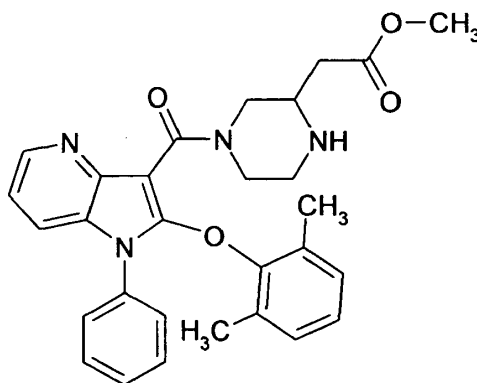
- 25 El compuesto de la etapa 1 (67 mg, 102 μmol) se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 3, el sólido obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/HEP), se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 44 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de ácido [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-3-(piperazina-1-carbonil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-iloxi]-acético.

LC/MS (método LC1): m/z = 500,21; R_t = 2,55 min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,12 (s, 6H), 2,81 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,3/8 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,05 (s, 3H), 7,28 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,68 (m, 4H), 8,20 (m, 1 H), 9,15 (m, 2H)

Ejemplo 58

- 5 **Éster metílico del ácido {4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazin-2-il}-acético**



Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carbonil)-2-metoxycarbonilmetil-piperazina-1-carboxílico

- 10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del ejemplo 1, etapa 4, (199,9 mg, 737 μmol) y éster terc-butílico del ácido 2-metoxycarbonilmetil-piperazina-1-carboxílico (189,3 mg, 737 μmol) análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 5. Rendimiento: 254 mg.

LC/MS (método LC10): m/z = 512,9

- 15 **Etapas 2:** Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-2-metoxycarbonilmetil-piperazina-1-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (254 mg, 507 μmol) y 2,6-dimetilfenol se hicieron reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 6. Se obtuvieron 340 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC10): m/z = 598,9

- 20 **Etapas 3:** Éster metílico del ácido {4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazin-2-il}-acético

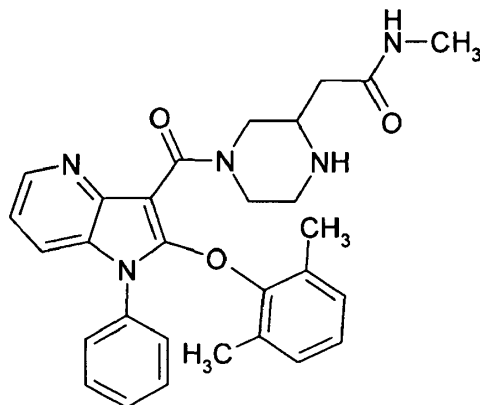
El compuesto bruto de la etapa 2 (40 mg) se hizo reaccionar análogamente a como se describió en el ejemplo 1, etapa 7, el producto obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 13 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de éster metílico del ácido {4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazin-2-il}-acético.

- 25 LC/MS (método LC10): m/z = 498,9; R_t = 0,66 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,16 (m, 6H), 2,64-2,97 (m, 4H), 3,11-3,35 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 7,09 (m, 3H), 7,38 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,71 (m, 4H), 7,87 (m, 1 H), 8,45 (m, 1 H)

Ejemplo 59

2-{4-[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazin-2-il}-N-metil-acetamida



Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-2-metilcarbamoilmetil-piperazina-1-carboxílico

Se mezcló una solución del compuesto bruto del ejemplo 58, etapa 2, (140 mg, 234 μ mol) en MOH (1 ml) con una solución metanólica 2 M de metilamina (2,60 ml, 5,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 7 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título bruto.

LC/MS (método LC10): m/z = 598,0

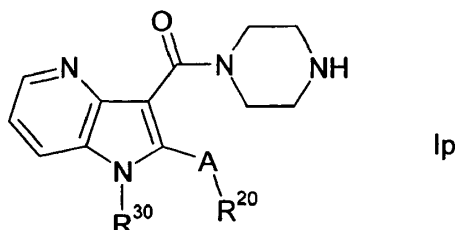
Etapla 2: 2-{4-[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazin-2-il}-N-metil-acetamida

El compuesto bruto de la etapa 1 se hizo reaccionar análogamente a lo descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el producto obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico (0,1 M) y se liofilizó durante una noche para dar 27,6 mg del compuesto del título en la forma del dihidrocloruro de 2-{4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-carbonil]-piperazin-2-il}-N-metil-acetamida.

LC/MS (método LC10): m/z = 498,0; Rt = 0,67 min

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2,09-2,22 (m, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,11-3,24 (m, 3H), 3,48 (m, 3H), 3,75 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 7,09 (m, 3H), 7,42 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,72 (m, 4H), 7,91 (m, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H)

Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula Ip enumerados en la tabla 1 se prepararon y obtuvieron en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) o en la forma del dihidrocloruro, respectivamente. Los compuestos se pueden nombrar como [2-(R²⁰-oxi)-1-R³⁰-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona en caso de que el grupo A sea O, o [2-(R²⁰-sulfanil)-1-R³⁰-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona, en caso de que el grupo A sea S, o [2-(R²⁰-metil)-1-R³⁰-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona, en caso de que el grupo A sea CH₂, permitiendo modificaciones debidas a las normas de la nomenclatura, tales como la designación del grupo R²⁰-metilo como un grupo bencilo.



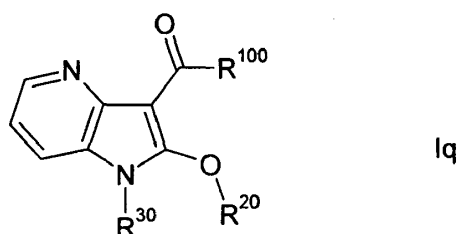
Ip

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula Ip

Ejemplo nº	A	R20	R ³⁰	Rt (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
60 (1)	O	3,5-difluoro-2-metil-fenilo	fenilo	1,17	448,17	LC1
61 (2)	O	5-fluoro-2-metil-fenilo	4-fluoro-fenilo	1,20	448,17	LC2
62 (2)	O	5-fluoro-2-metil-fenilo	fenilo	0,95	431	LC4
63 (2)	CH ₂	2,3-difluoro-fenilo	fenilo	1,71	432,18	LC5
64 (2)	CH ₂	2,5-difluoro-fenilo	fenilo	1,64	432,18	LC5
65 (2)	CH ₂	2,6-dicloro-fenilo	fenilo	1,70	464,12	LC5
66 (2)	CH ₂	2-cloro-6-fluoro-fenilo	fenilo	2,23	448,15	LC8
67 (2)	CH ₂	4-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	fenilo	2,33	442,22	LC8
68 (2)	CH ₂	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	2,27	424,23	LC8
69 (1)	CH ₂	2-fluoro-6-metil-fenilo	fenilo	2,23	428,20	LC5
70 (1)	CH ₂	2-cloro-6-metil-fenilo	fenilo	2,55	444,17	LC6
71 (2)	O	2-fluoro-fenilo	fenilo	1,60	416,16	LC5
72 (2)	O	2,5-difluoro-fenilo	fenilo	1,70	434,16	LC5
73 (2)	O	2,3-difluoro-fenilo	fenilo	1,74	434,16	LC5
74 (2)	O	2-cloro-5-fluoro-fenilo	fenilo	1,70	450,13	LC5
75 (2)	O	2,5-dimetil-fenilo	fenilo	2,28	426,21	LC8
76 (1)	O	2-cloro-6-metil-fenilo	fenilo	2,48	446,15	LC6
77 (1)	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	3-fluoro-fenilo	2,47	446,19	LC6
78 (1)	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	2-fluoro-fenilo	2,43	446,19	LC6
79 (2)	CH ₂	2,6-difluoro-fenilo	ciclohexilo	2,43	438,22	LC8
80 (2)	O	2,6-dimetil-fenilo	4-fluoro-fenilo	1,01	445,20	LC4
81 (1)	O	2,6-dimetil-fenilo	3-fluoro-fenilo	2,47	444,20	LC6
82 (1)	O	2,6-dimetil-fenilo	2-fluoro-fenilo	2,37	444,20	LC8
83 (1)	O	2,6-dimetil-fenilo	ciclopentilo	2,73	418,24	LC11
84 (2)	O	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	fenilo	2,99	444,20	LC8

Ejemplo nº	A	R ²⁰	R ³⁰	R _t (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
85 (2)	O	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	3,01	450,24	LC8
86 (2)	O	4,5-difluoro-2-metil-fenilo	fenilo	2,34	448,17	LC8
87 (2)	S	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	0,69	442,9	LC10
(1) Obtenido en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)						
(2) Obtenido en la forma del dihidrocloruro						

Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula Iq enumerados en la tabla 2 se prepararon y obtuvieron en la forma del dihidrocloruro. Los compuestos se pueden nombrar como [2-(R²⁰-oxi)-1-R³⁰-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-3-il]-R¹⁰⁰-metanona, permitiendo modificaciones debidas a las normas de la nomenclatura.



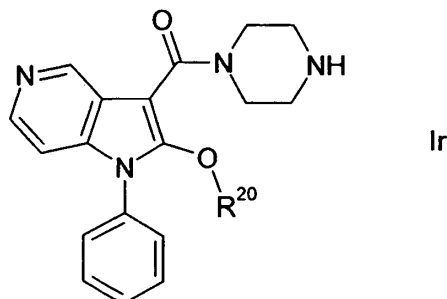
5

Tabla 2. Compuestos de ejemplo de la fórmula Iq

Ejemplo nº	R ²⁰	R ³⁰	R ¹⁰⁰	R _t (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
88	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(R)-3-hidroximetil-piperazin-1-ilo	2,42	456,22	LC9
89	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(R)-3-metoximetil-piperazin-1-ilo	2,47	470,23	LC9
90	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	0,99	441,20	LC4
91	2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	(R)-3-metoximetil-piperazin-1-ilo	2,50	476,28	LC9
92	2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	(R)-3-hidroximetil-piperazin-1-ilo	2,47	462,26	LC9
93	2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	2,94	446,27	LC8
94	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	2,59	464,26	LC9
95	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	(R)-3-metoximetil-piperazin-1-ilo	2,57	494,27	LC9
96	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	ciclohexilo	(R)-3-hidroximetil-piperazin-1-ilo	3,16	480,25	LC8
97	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-3-isobutil-piperazin-1-ilo	2,53	482,27	LC8
98	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-3-isopropil-piperazin-1-ilo	2,44	468,25	LC8
99	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-3-propil-piperazin-1-ilo	2,92	468,25	LC8

Ejemplo n°	R ²⁰	R ³⁰	R ¹⁰⁰	R _t (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
100	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-3-etil-piperazin-1-ilo	2,39	454,24	LC8
101	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	3,14	458,21	LC8
102	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	2,2-dimetil-piperazin-1-ilo	0,96	455,20	LC4
103	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	3,3-dimetil-piperazin-1-ilo	0,96	455,20	LC4
104	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilo	0,96	455,20	LC4
105	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	3-butil-piperazin-1-ilo	0,76	483,00	LC10
106	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	2-bencil-piperazin-1-ilo	1,07	517,20	LC4
107	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	(S)-2-bencil-piperazin-1-ilo	0,75	516,9	LC10
108	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	3-[(2-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	0,67	583,0	LC10

Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula Ir enumerados en la tabla 3 se prepararon y obtuvieron en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético). Los compuestos se pueden nombrar como [1-fenil-2-(R²⁰-oxi)-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.



5

Tabla 3. Compuestos de ejemplo de la fórmula Ir

Ejemplo n°	R ²⁰	R _t (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
109	2-metilfenilo	1,02	412,19	LC1
110	3-fluoro-2-metil-fenilo	1,06	430,18	LC1
111	3,5-difluoro-2-metil-fenilo	1,09	448,17	LC1

10

Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula Is enumerados en la tabla 4 se prepararon y obtuvieron en la forma del dihidrocloruro. Los compuestos se pueden nombrar como [1-ciclohexil-2-(R²⁰-oxi)-6-R⁴⁰-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-3-il]-R¹⁰⁰-metanona, en caso de que el grupo A sea O, o [1-ciclohexil-2-(R²⁰-metil)-6-R⁴⁰-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-3-il]-R¹⁰⁰-metanona, en caso de que el grupo A sea CH₂, permitiendo modificaciones debidas a las normas de la nomenclatura tales como la designación del grupo R²⁰-metilo como un grupo bencilo.

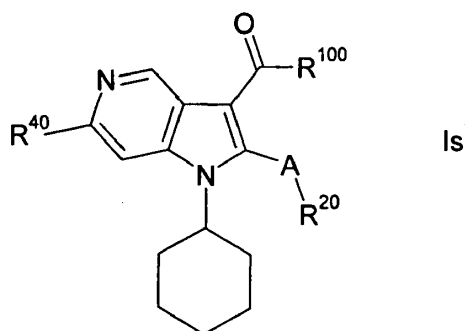


Tabla 4. Compuestos de ejemplo de la fórmula Is

Ejemplo n°	A	R20	R ⁴⁰	R ¹⁰⁰	Rt (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
112	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	metoxi	(R)-3-metoximetil-piperazin-1-ilo	2,62	508,29	LC9
113	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	metoxi	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	2,57	478,27	LC9
114	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	metoxi	(R)-3-hidroximetil-piperazin-1-ilo	3,17	494,27	LC8
115	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	hidroxi	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	2,97	464,26	LC8
116	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	hidroxi	(R)-3-hidroximetil-piperazin-1-ilo	2,95	480,25	LC8
117	O	5-fluoro-2-metil-fenilo	hidroxi	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	2,50	466,24	LC9
118	O	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	hidroxi	(S)-3-metil-piperazin-1-ilo	0,69	481,15	LC10
119	O	3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo	hidroxi	piperazin-1-ilo	1,09	467,20	LC4

5 Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula It enumerados en la tabla 5 se prepararon y obtuvieron en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético) o el dihidrocloruro, respectivamente. Los compuestos se pueden nombrar como [2-(R²⁰-oxi)-1-R³⁰- H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

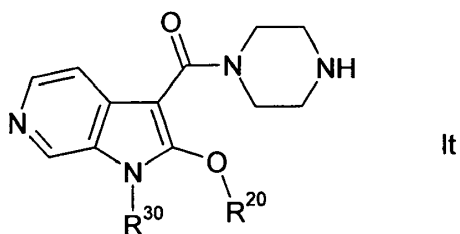


Tabla 5. Compuestos de ejemplo de la fórmula It

Ejemplo nº	R ²⁰	R ³⁰	Rt (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
120 (1)	fenilo	fenilo	0,77	399,20	LC4
121 (1)	2-fluoro-fenilo	fenilo	0,94	416,16	LC1
122 (1)	3-fluoro-2-metil-fenilo	4-fluoro-fenilo	1,04	448,17	LC1
123 (1)	5-fluoro-2-metil-fenilo	4-fluoro-fenilo	1,03	448,17	LC1
124 (1)	2-fluoro-6-metil-fenilo	4-fluoro-fenilo	1,06	448,17	LC1
125 (2)	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	0,95	427,20	LC4
(1) Obtenido en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético)					
(2) Obtenido en la forma del dihidrocloruro					

Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula lu enumerados en la tabla 6 se prepararon y obtuvieron en la forma de la bis(sal del ácido trifluoroacético). Los compuestos se pueden nombrar como [1-fenil-2-(R²⁰-oxi)-1 H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

5

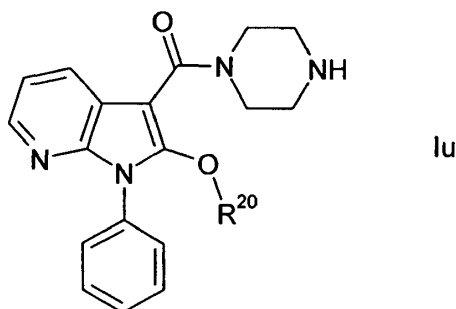


Tabla 6. Compuestos de ejemplo de la fórmula lu

Ejemplo nº	R ²⁰	Rt (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
126	fenilo	1,18	398,17	LC2
127	2-metilfenilo	1,28	412,19	LC2
128	2-fluoro-fenilo	1,23	416,16	LC1
129	3-fluoro-2-metil-fenilo	1,22	430,18	LC1
130	3,5-difluoro-2-metil-fenilo	1,31	448,17	LC1
131	2-fluoro-6-metil-fenilo	1,00	431,10	LC4

Análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores, los compuestos de la fórmula lw enumerados en la tabla 7 se prepararon y obtuvieron en la forma del dihidrocloruro. Los compuestos se pueden nombrar como [1-fenil-2-(R²⁰-oxi)-((4- ó 5- ó 6)-R⁴⁰)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona, en caso de que el grupo A sea O, o [1-fenil-((4- ó 5- ó 6)-R⁴⁰)-2-(R²⁰-metil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona, en caso de que el grupo A sea

10

CH₂, permitiendo modificaciones debidas a las normas de la nomenclatura tales como la designación del grupo R²⁰-metilo como grupo bencilo.

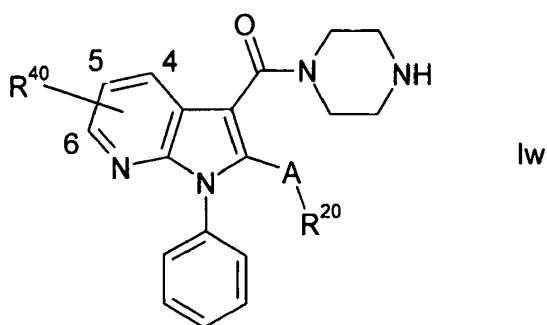


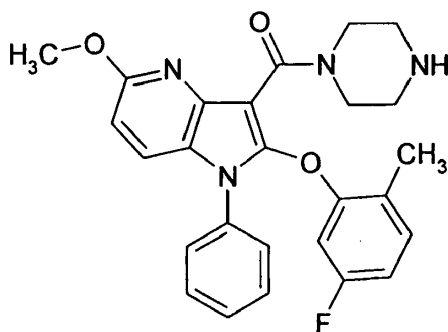
Tabla 7. Compuestos de ejemplo de la fórmula Iw

Ejemplo nº	A	R20	Sustituyente R ⁴⁰ y su posición	Rt (min)	MS (m/z)	Método de LC-MS
132	CH ₂	3-fluoro-2-metil-fenilo	4-etilo	2,57	456,23	LC8
133	O	5-fluoro-2-metil-fenilo	4-propilo	2,70	472,23	LC8
134	O	2,6-dimetil-fenilo	6-metoxi	2,85	456,22	LC8
135	O	5-fluoro-2-metil-fenilo	4-etilo	2,58	458,21	LC8

5

Ejemplo 136

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

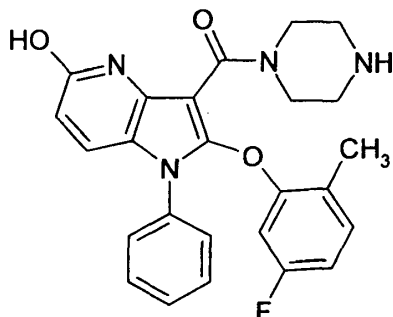


10 El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-metoxi-1-fenil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC3): m/z = 460,19; Rt = 1,52 min

Ejemplo 137

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenoxi)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

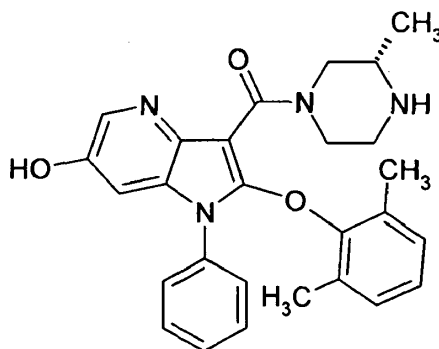


5 El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-5-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC1): m/z = 446,18; R_t = 1,18 min

Ejemplo 138

[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

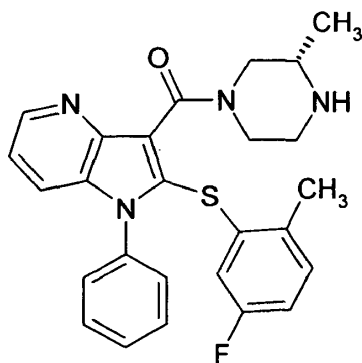


10 El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(2,6-dimetil-fenoxi)-6-hidroxi-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona.

LC/MS (método LC10): m/z = 456,22; R_t = 2,45 min

Ejemplo 139

15 **[2-(5-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona**

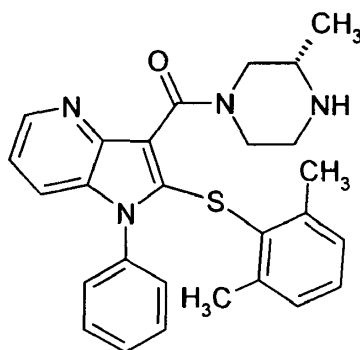


El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(5-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona.

LC/MS (método LC4): m/z = 461,2; R_t = 1,05 min

5 Ejemplo 140

[2-(2,6-Dimetil-fenilsulfanil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

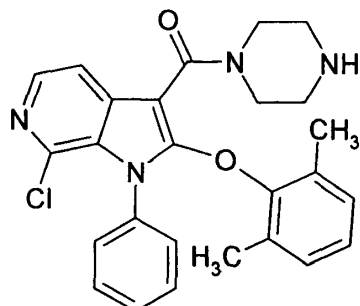


El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [2-(2,6-dimetil-fenilsulfanil)-1-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona.

10 LC/MS (método LC4): m/z = 457,2; R_t = 1,13 min

Ejemplo 141

[7-Cloro-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



El compuesto del título se preparó análogamente a lo descrito en los ejemplos anteriores y se obtuvo en la forma del dihidrocloruro de [7-cloro-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-1-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperazin-1-il-metanona.

15 LC/MS (método LC1): m/z = 460,17; R_t = 1,94 min

Ensayos farmacológicos

A) Inhibición de renina

La actividad inhibidora de la renina de los compuestos de la invención se demostró en un ensayo *in vitro* en el que el sustrato de péptidos fluorogénico no endógeno es escindido por la renina específicamente en el enlace Leu-Val que corresponde al sitio de escisión de angiotensinógeno.

Se incubó renina humana recombinante (Cayman, no. 10006217) a una concentración de 5 nM con los compuestos de ensayo en distintas concentraciones y el sustrato sintético Dabcil-γ-Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS (Bachem, no. M-2050; Dabcil significa el grupo 4-(4-dimetilamino-fenilazo)-benzoilo y EDANS significa la amida con 5-[(ácido 2-aminoetil)amino]-naftalen-1-sulfónico) a una concentración de 10 μM durante 2 h a temperatura ambiente en tampón Tris 0,05 M (pH 8) que contenía NaCl 0,1 M, EDTA 2,5 mM y 1,25 mg/ml albúmina de suero bovino. El incremento en la fluorescencia, debido a la Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia, se registró a una longitud de onda de excitación de 330 nm y a una longitud de onda de emisión de 485 nm en un espectrofluorómetro de microplacas. Las concentraciones inhibitoras CI_{50} se calcularon a partir del

25

porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de ensayo. En este ensayo, los compuestos de ejemplo en general inhibieron la renina con un valor CI_{50} inferior a aproximadamente 10 micromol/l (10 μ M). Los valores CI_{50} representativos, que se determinaron con los compuestos en la forma de la sal obtenida que se indica en los ejemplos anteriores, se enumeran en la tabla 8.

5 Tabla 8. Valores CI_{50} para la inhibición de renina (sustrato peptídico fluorogénico)

Compuesto del ejemplo N°	CI_{50} (μ M)	Compuesto de	CI_{50} (μ M)
1	0,25	58	0,057
3	0,12	59	0,070
13	0,10	80	0,024
22	0,85	89	0,29
27	0,086	97	7,0
31	0,0056	106	0,42
37	0,0017	111	0,65
38	0,32	113	0,32
40	0,0051	116	1,1
49	0,080	129	0,17
50	1,0	133	1,85
54	0,077	134	0,0030
57	0,11	139	0,19

B) Inhibición de renina en plasma humano

10 La actividad inhibidora de la renina de los compuestos de la invención se demostró también en un ensayo *in vitro* en presencia de plasma humano. El procedimiento siguió el procedimiento descrito en el ensayo farmacológico A, excepto que se incubó renina recombinante humana a una concentración de 30 nM con los compuestos de ensayo a distintas concentraciones y el sustrato fluorogénico Dabcil- γ -Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS a una concentración de 25 μ M durante 30 min a 37 °C y 30 min a temperatura ambiente en plasma humano (Innovative Research, se mezcló plasma humano normal recogido en EDTA K3 como anticoagulante, no. IPLA-5).

C) Actividad hipertensiva

15 La actividad antihipertensiva *in vivo* de los compuestos de la invención se puede demostrar en ratones doblemente transgénicos que sobreexpresan tanto renina humana como genes angiotensinógenos (ratones dTghRenhAgT; véase D. C. Merrill et al., J. Clin. Invest. 97 (1996), 1047; R. L. Davisson et al., J. Clin. Invest. 99 (1997), 1258; J. L. Lavoie et al., Acta Physiol. Scand. 81 (2004), 571; disponibles cultivando cepas que portan el transgén de renina humana y el transgén de angiotensinógeno humano, respectivamente). En síntesis, en este ensayo se determina la
20 presión arterial en ratones dTghRenhAgT macho que se desplazan libremente, por monitoreo de telemetría. Para este propósito, se implanta el catéter de un radiotransmisor (modelo TA11PA-10, DSI) en la arteria carótida izquierda de los ratones dTghRenhAgT con anestesia. Los animales se mantienen en ciclos de luz y oscuridad de 12 h y tienen libre acceso a alimento y agua. Después de un período de una semana de recuperación, se controlan la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante 24 h para establecer los valores iniciales. Luego los animales
25 reciben oralmente, por gavage, o bien la dosis diaria del compuesto de ensayo en vehículo (agua que contenía 0,6% de metilcelulosa y 0,5% de Tween® 80) o, como control, vehículo solamente. Los parámetros hemodinámicos se

registran continuamente durante 24 h adicionales y se determinan el efecto reductor de la presión arterial media máxima y la duración de la actividad antihipertensiva ($\text{presión arterial media} = \text{presión diastólica} + 1/3 \cdot (\text{presión sistólica} - \text{presión diastólica})$). Los compuestos se estudian en distintas dosis tales como 3 mg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal por día.

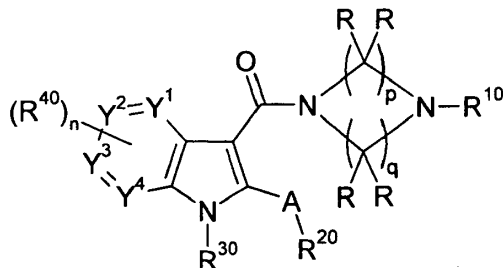
LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Sanofi-Aventis
	<120> Azaindol-3-carboxamidas cíclicas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos
	<130> DE2008/004
5	<150> EP 08290094.5
	<151> 2008-01-31
	<160> 1
	<170> PatentIn versión 3.3
	<210> 1
10	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Artificial
	<220>
	<223> Construcción sintética
15	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (1)..(1)
	<223> Xaa es 4Abu sustituido con Dabcilo = 4-(4-dimetilamino-fenilazo)-benzoílo
	<220>
20	<221> AMIDACIÓN
	<222> (11)..(11)
	<223> Thr está amidada con EDANS = ácido 5-[(2-aminoetil)amino]-naftaleno-1-sulfónico
	<400> 1

Xaa Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Thr
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



5

donde

A se selecciona entre O, S, N(alquilo (C₁-C₄)) y C(R^a)₂;

R^a se selecciona entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄), en donde los dos grupos R^a son independientes uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₈) divalente;

10 R se selecciona entre hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), fenil-alquilo (C₁-C₄), heteroaril-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-C_uH_{2u}-, R¹-NH-CO-C_uH_{2u}- y alquil (C₁-C₄)-O-, en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) y H₂N-CO-alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquil (C₁-C₆)-O-CO- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-CO-;

15 R²⁰ se selecciona entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, hidroxi y ciano;

20 R³⁰ se selecciona entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇), tetrahidropirranilo, fenilo y heteroarilo, en donde cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxi, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), hidroxi, alquil (C₁-C₆)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-, hidroxi-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-NH-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y ciano;

25 R⁴⁰ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-, fenil-alquilo (C₁-C₄), heteroaril-alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquilo (C₁-C₄), fenil-O-alquilo (C₁-C₄), heteroaril-O-alquil (C₁-C₄)-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquilo (C₁-C₄), HO-CO-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄), H₂N-CO-alquilo (C₁-C₄), hidroxi, alquil (C₁-C₄)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-, fenil-(C₁-C₄)-alquil-O-, heteroaril-alquil (C₁-C₄)-O-, hidroxi-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-alquil (C₁-C₄)-O-, fenil-O-alquil (C₁-C₄)-O-, heteroaril-O-alquil (C₁-C₄)-O-, di(alquil (C₁-C₄))N-alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, H₂N-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-CO-O-, alquil (C₁-C₄)-NH-CO-O-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-NH-CO-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, nitro, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-CO-NH-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-CO-NH-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂-NH-, HO-CO-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-, H₂N-CO-, (alquil (C₁-C₄))-NH-CO-, di(alquil (C₁-C₄))N-CO-, ciano, HO-S(O)₂-, H₂N-S(O)₂-, (alquil (C₁-C₄))-NH-S(O)₂- y di(alquil (C₁-C₄))-N-S(O)₂-, en donde todos los sustituyentes R⁴⁰ son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

30 uno de los grupos Y¹, Y², Y³ y Y⁴ es N y los otros son grupos CH o CR⁴⁰ idénticos o diferentes;

40 heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados entre N, O y S, en donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), y en donde el grupo heteroarilo está unido vía un átomo de carbono del anillo;

m se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

p y q, que son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre 2 y 3;

u se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números u son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

- 5 v se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números v son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

donde todos los grupos alquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

- 10 donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄), a menos que se especifique otra cosa;

en donde todos los grupos fenilo y heteroarilo presentes en R y R⁴⁰, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂- y ciano.

- 15 2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde p es 2 y q se selecciona entre 2 y 3.

- 20 3. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde R²⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, hidroxilo y ciano.

- 25 4. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde

A se selecciona entre O, S y C(R^a)₂;

R^a se selecciona entre hidrógeno, flúor y metilo, en donde los dos grupos R^a son independientes uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente;

- 30 R se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), fenilo-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-C_uH_{2u}- y R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-, en donde todos los grupos R son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

R¹ se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) y H₂N-CO-alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquil (C₁-C₆)-O-CO- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-CO-;

- 35 R²⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, hidroxilo y ciano;

- 40 R³⁰ se selecciona entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇) y fenilo, en donde cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxilo, y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y ciano;

R⁴⁰ se selecciona entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄)-, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, hidroxilo-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, HO-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-CO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-CO-O-, alquil (C₁-C₄)-NH-CO-O- y alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, en donde todos los sustituyentes R⁴⁰ son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

- 45 uno de los grupos Y¹, Y², Y³ y Y⁴ es N y los otros son grupos CH o CR⁴⁰ idénticos o diferentes;

m se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

p y q son 2;

u se selecciona entre 0, 1 y 2, en donde todos los números u son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes;

v se selecciona entre 0, 1 y 2;

- 5 donde todos los grupos alquilo, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

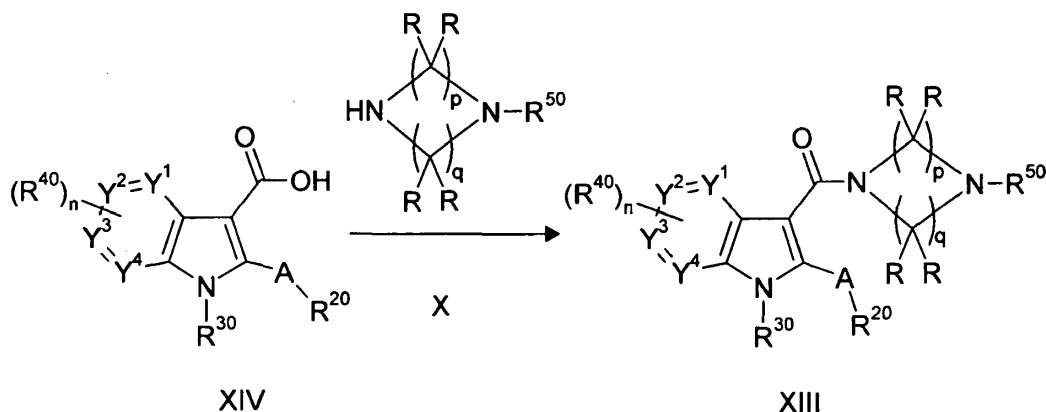
en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄), a menos que se especifique lo contrario;

- 10 en donde todos los grupos fenilo presentes en R y R⁴⁰, independientemente unos de otros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂- y ciano.

- 15 **5.** Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde uno, dos o tres de los grupos R, que son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄), fenil-alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-CO-C_uH_{2u}- y R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-, y todos los grupos R son hidrógeno.

- 20 **6.** Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en donde R³⁰ se selecciona entre cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇) y fenilo, en donde cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxi, y fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₆)-O-.

- 25 **7.** Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I o su sal o solvato según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula X para dar un compuesto de la fórmula XIII,



- 30 en donde A, R, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n, p y q se definen como en las reivindicaciones 1 a 6, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor, y R⁵⁰ se define como R¹⁰ en las reivindicaciones 1 a 6 con la excepción de hidrógeno, o es un grupo protector, y eliminar el grupo protector R⁵⁰ en el caso de la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹⁰ es hidrógeno.

- 8.** Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como producto farmacéutico.

- 35 **9.** Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 **10.** El uso de un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la preparación de un medicamento para tratar la hipertensión, fallo cardíaco, infarto cardíaco, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, restenosis, fibrosis renal, isquemia

renal, fallo renal, insuficiencia renal, nefropatía, retinopatía, trastorno isquémico u obstructivo de la circulación periférica, glaucoma o daño orgánico terminal.