

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 478 191**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2011 E 11704261 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2521727**

(54) Título: **Nuevos derivados de pirrolopiridina benzoico y su uso para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

(30) Prioridad:

08.01.2010 FR 1050113

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

18.07.2014

(73) Titular/es:

INVENTIVA (100.0%)
50, rue de Dijon
21121 Daix, FR

(72) Inventor/es:

AMAUDRUT, JÉRÔME;
BOUBIA, BENAISSE;
GUILLIER, FABRICE y
POUPARDIN-OLIVIER, OLIVIA

(74) Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 478 191 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

Nuevos derivados de pirrolopiridina benzoico y su uso para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo pirrolopiridina, preferentemente, derivados de tipo pirrolopiridina benzoico, así como a su procedimiento de preparación, y a su utilización como principio activo de medicamentos, en especial, destinados al tratamiento y/o a la prevención de las enfermedades en las que están implicados los receptores nucleares NURR-1. Más específicamente, esta invención se refiere a la utilización de esos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, y, en particular, de la enfermedad de Parkinson.

10 **Técnica antecedente**

- 15 Las enfermedades neurodegenerativas se definen como enfermedades caracterizadas por una disfunción progresiva del sistema nervioso. A menudo, se las asocia con una atrofia de las estructuras del sistema nervioso central o periférico involucrado. Incluyen, entre otras, a enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de parkinson, las enfermedades lisosomales, la parálisis supranuclear progresiva, la esclerosis en placas, y la esclerosis lateral amiotrófica. Entre esas enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Parkinson es una afección que afecta, aproximadamente, a cuatro millones de personas en el mundo. Si bien afecta a individuos de cualquier grupo etario, es más común en las personas de edad (el 2% de la población de las personas de más de 65 años está afectado por esta enfermedad). Se caracteriza por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Esos tipos de neuronas sintetizan la dopamina, y la utilizan como neurotransmisor.

- 20 25 Se ha podido establecer una relación entre el déficit de dopamina y los trastornos nerviosos. La dopamina ejerce un papel central en el control de los movimientos voluntarios, las funciones cognitivas, y el desarrollo de comportamientos asociados a las emociones.

- 30 La estrategia terapéutica actual para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa en la atenuación de los síntomas, supliendo la deficiencia de dopamina, por la administración de un precursor metabólico, tal como L-DOPA.

- 35 De esta forma, en la actualidad, el aumento de la frecuencia de esta patología ha hecho necesario el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que ejercen un papel beneficioso en la sobrevida, y en la diferenciación neuronal.

- 40 45 Ese desarrollo ha llevado a identificar compuestos capaces de activar los receptores nucleares implicados en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.

- 50 Se ha definido que el factor de transcripción NURR-1, miembro de la superfamilia de los receptores nucleares huérfanos, desempeña un papel esencial en el desarrollo y en el mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Zetterstrom et al. 1997, *Science* 276 (5310): 248-50).

- 55 60 El receptor nuclear NURR-1 interviene en el mantenimiento del fenotipo dopaminérgico a través de la regulación de los genes específicos de las neuronas dopaminérgicas (DA). Favorece también la sobrevida de las neuronas DA protegiéndolas de las agresiones tóxicas. Por lo tanto, el receptor nuclear NURR-1 sirve de factor de transcripción específico de las neuronas dopaminérgicas cuyas actividades podrían regularse modulando la neurotransmisión dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson.

- 65 70 Ese receptor se une al ADN en forma de monómeros, de homodímeros o de heterodímeros con RXR (*Retinoid X Receptor*) un receptor nuclear que es el heteroasociado de otros numerosos miembros de la familia de los receptores nucleares. El RXR interviene en numerosos procesos fisiológicos, tales como el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, el desarrollo, y la diferenciación. El NURR-1 interactúa de esa forma con las isoformas α y γ de RXR. El RXR α está expresado de forma ubicua, mientras que la expresión de RXR γ se concentra, principalmente, en el cerebro y, en especial, en el estriado, el hipotálamo y la hipófisis.

- 75 80 Los complejos formados NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ son capaces de regular la transcripción en respuesta a un ligando de RXR. Por lo tanto, el RXR modula positivamente el potencial de activación de la transcripción de NURR-1.

- 85 La identificación de compuestos capaces de inducir la actividad de los complejos NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ debería, por consiguiente, permitir disponer de nuevas vías para tratar la enfermedad de Parkinson.

Se han conocido a través del documento WO2003/015780 compuestos heterocíclicos activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los compuestos heterocíclicos que tienen una afinidad con los receptores PPAR se describen en el documento WO2005/009958.

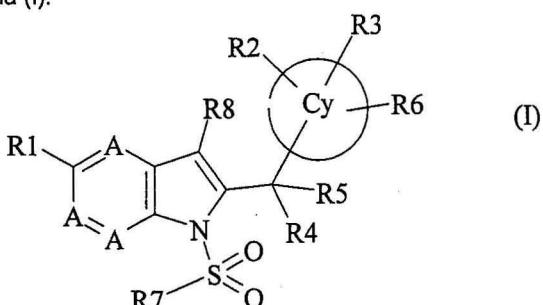
- 5 Por otra parte, los documentos FR 2 903 105, FR 2 903 106 y FR 2 903 107 describen compuestos activadores del receptor NURR-1, mientras que la utilización de compuestos heterocíclicos moduladores de la actividad de los receptores de la familia de los NGFI-B (de los cuales es miembro NURR-1) se describe en el documento WO2005/047268.
- 10 En el documento WO 98/25611 se describen compuestos heterocíclicos presentados como inhibidores del factor Xa. En los documentos WO2008/101247 y WO2010/002802 se describen otros compuestos heterocíclicos presentados como moduladores del receptor 5-HT6.
- 15 En el documento, se describen los siguientes derivados de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina: Tetrahedron, Vol. 53, N.10, págs. 3637-3648, 1997:
- 20 - ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]carbonil]-benzoico;
 - N,N-diethyl-4-[hidroxi-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-2-metoxi-3-piridincarboxamida;
 - N,N-diethyl-2-metoxi-4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]carbonil]-3-piridincarboxamida;
 - N,N-diethyl-4-[1-hidroxi-1-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etil]-2-metoxi-3-piridincarboxamida.

Esos compuestos son intermediarios de síntesis de compuestos poliazatetracíclicos.

Breve descripción de la invención

25 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo pirrolopiridina que son agonistas NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ , capaces de inhibir la degeneración de las neuronas observada en la enfermedad de Parkinson, elegidos entre:

- 30 (i) los compuestos de fórmula (I):



en la cual:

- 35 uno de los grupos A representa un átomo de nitrógeno y los otros grupos A representan un átomo de carbono; Cy representa un fenilo o un núcleo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones;
 R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), eventualmente, total o parcialmente halogenado, o un grupo alcoxi(C₁-C₄);
 40 R2 y R3 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo hidroxi, o un grupo alcoxi(C₁-C₄);
 R4 y R5 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo hidroxi;
 o R4 y R5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo etileno (C=CH₂) o un grupo carbonilo (C=O);
 45 R6 representa un grupo -COOR₉ o un grupo bioisótero de ácido carboxílico, preferentemente, un grupo -COOR₉;
 R7 representa un fenilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un núcleo heteroaromático que tiene de 6 a 10 eslabones, eventualmente, sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄);
 R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un átomo de halógeno;
 50 R9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄); y

(ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (I).

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos antedichos para su utilización como sustancias terapéuticamente activas, en especial, en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, en particular, la enfermedad de Parkinson, así como las composiciones farmacéuticas que las contienen.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere a la utilización de, al menos, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como principio activo para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades en las cuales está implicado el receptor NURR-1, en especial, en las neurodegeneraciones como, en particular, la enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la invención se refiere a un método de prevención y/o de tratamiento de las enfermedades en las cuales está implicado el receptor NURR-1, en especial, en las enfermedades neurodegenerativas, y más particularmente, en la enfermedad de Parkinson, que consiste en administrar a un paciente que lo requiera una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o bien de una composición farmacéutica que contenga dicho compuesto.

Descripción detallada

Se entiende por "grupo alquilo" una cadena hidrocarbonada saturada que puede ser lineal o ramificada. Por ejemplo, y sin limitación, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetil-propilo, 1-metilpentilo o 1,1-dimetilbutilo.

Se entiende por "halógeno", un átomo de bromo, de flúor o de cloro.

Se entiende por "grupo alquilo parcial o totalmente halogenado", un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se reemplaza(n) por un átomo (por átomos) de halógeno. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos difluorometilo o trifluorometilo.

Se entiende por "grupo alcoxi", un grupo OR en el cual R es un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. A título de ejemplo de grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se pueden citar los grupos metoxi, epoxi, propoxi, butoxi, 1-metiletoxi, 1,1-dimetiletoxi, 1-metilpropoxi o 2-metilpropoxi.

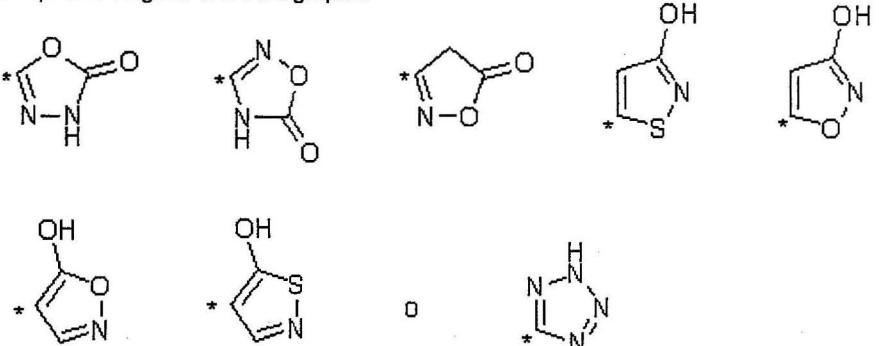
Se entiende por "núcleo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones", un monociclo aromático que comprende de 1 a 3 heteroátomos, preferentemente, 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

Se entiende por "núcleo heteroaromático que tiene de 6 a 10 eslabones", un grupo monocíclico o bicíclico insaturado o parcialmente insaturado que comprende de 1 a 4 heteroátomos, preferentemente, de 1 a 3 heteroátomos, y de forma más preferida, 1 ó 2 heteroátomos, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho grupo está eventualmente sustituido por un alquilo(C₁-C₄). A título de ejemplo, se pueden citar los grupos piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, 1,2,3,4-isoquinolinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirazinilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzisoxazolilo, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzo-dioxolilo, 2,3-dihidrobenzodioxinilo, imidazotiazolilo o benzoxazolilo.

Se entiende por "grupo bioisóstero de ácido carboxílico", un grupo que presenta similitudes químicas y físicas y que produce propiedades biológicas ampliamente parecidas a un grupo carboxílico tal como se ha descripto en Lipinski, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1986, 21, p. 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, págs.105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres".

A título de ejemplo de grupo bioisóstero de ácido carboxílico, se pueden citar los grupos acilhidrazinas opcionalmente sustituidos, carboxilatos de acilhidrazina opcionalmente sustituidos, alquil- y aril- sulfonilcarbamolios opcionalmente sustituidos, carboxamidas, sulfonamidas opcionalmente sustituidas, oxadiazolonas, fosfonatos opcionalmente sustituidos, isotiazoles opcionalmente sustituidos, isoxazoles opcionalmente sustituidos, isoxazolonas opcionalmente sustituidos, tetrazoles, tiazolidindionas opcionalmente sustituidos, tioxotiazo-lidinonas opcionalmente sustituidas. El grupo bioisóstero de ácido carboxílico se elige entre los grupos -SO₂NHR₁₀, -CONHNHCOOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃ o -CONHSO₂R₁₄, donde R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ representan cada uno independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo

alquilo(C₁-C₄), y, preferentemente, entre los grupos -CONR₁₂R₁₃ o -CONHSO₂R₁₄. El grupo bioisótero de ácido carboxílico también puede elegirse entre los grupos:



en los cuales el símbolo * designa el punto de ligadura con el núcleo Cy.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la cual los sustituyentes R4 y R5 son diferentes presentan un centro asimétrico. Para esos compuestos, la invención cubre tanto el compuesto racémico, como cada uno de los isómeros ópticos considerados separadamente.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la cual R6 representa un grupo COOH son ácidos carboxílicos que pueden utilizarse en forma de ácidos libres, o en forma de sales, y dichas sales se obtienen por combinación del ácido con una base mineral u orgánica no tóxica, de preferencia, farmacéuticamente aceptable. Entre las bases minerales se pueden utilizar, por ejemplo, los hidróxidos de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio. Entre las bases orgánicas se pueden utilizar, por ejemplo, las aminas, los aminoalcoholes, los aminoácidos básicos tales como lisina o arginina o también compuestos portadores de una función de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, betaina o colina. Las sales de ácidos de fórmula (I) con una base mineral u orgánica pueden obtenerse de forma clásica, utilizando métodos bien conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo, mezclando cantidades estequiométricas del ácido de fórmula (I), en la cual, R6 = COOH, y de la base en un solvente tal como, por ejemplo, agua o una mezcla hidroalcohólica, y liofilizando luego la solución obtenida.

20 De acuerdo con un modo de realización de la invención, esta última se refiere a los compuestos de fórmula (I), a excepción de los siguientes compuestos:

25 - ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]carbonil]-benzoico;
 - N,N-diethyl-4-[hidroxi[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-2-metoxi-3-piridincarboxamida;
 - N,N-diethyl-2-metoxi-4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]carbonil]-3-piridincarboxamida;
 - N,N-diethyl-4-[1-hidroxi-1-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etil]-2-metoxi-3-piridincarboxamida;
 - Una familia preferida de compuestos de acuerdo con la invención responde a la fórmula (I), en la cual R1
 30 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄), eventualmente total o parcialmente halogenado y/o
 R8 representa un átomo de hidrógeno.

Otra familia preferida de compuestos de acuerdo con la invención responde a la fórmula (I), en la cual:

35 Cy representa un fenilo o un núcleo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones;
R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) eventualmente, total o parcialmente halogenado;
R2 y R3 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
R4 y R5 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxi;

o R4 y R5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo (C=O);

40 R6 representa un grupo -COOR9;

R7 representa un fenilo eventualmente

R8 representa un átomo de hidrógeno;
R9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄).

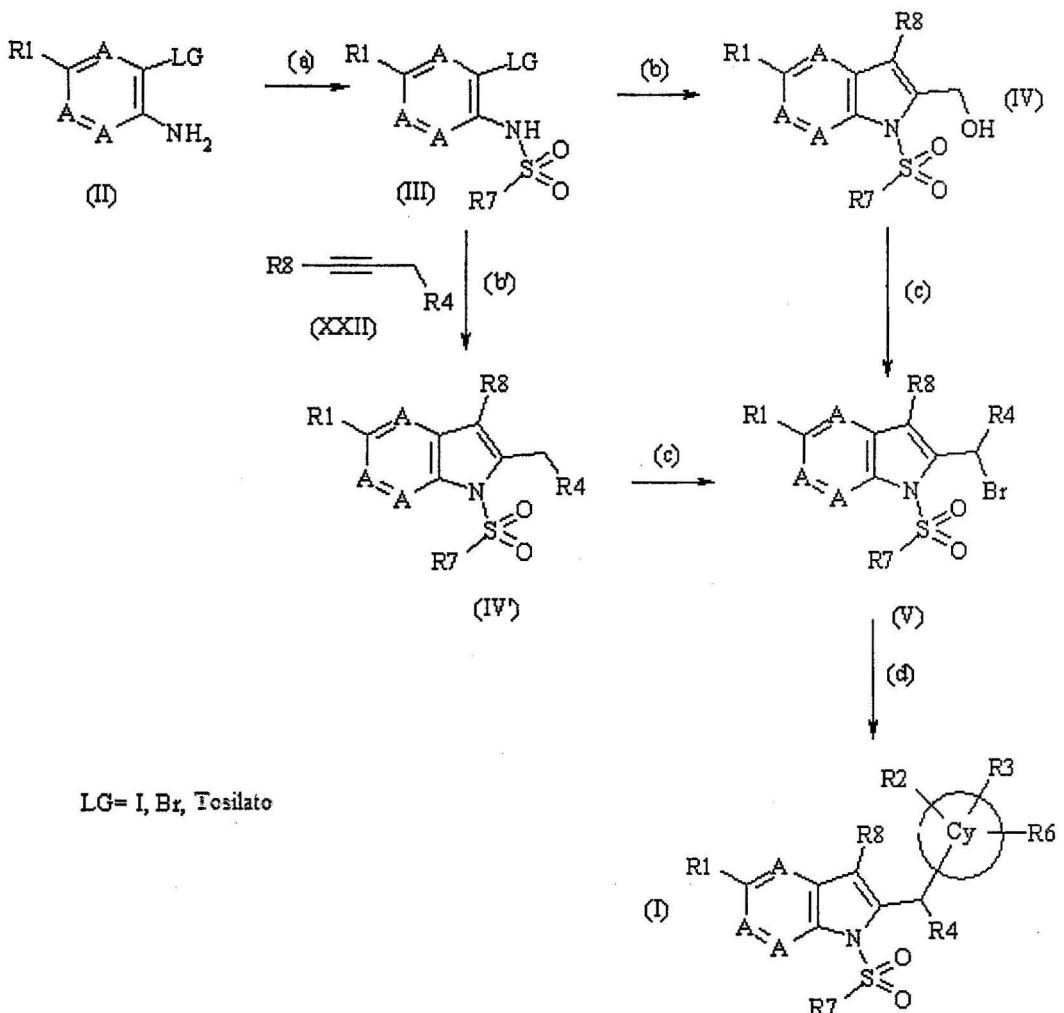
45 Entre esta familia, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R4 y R5 representan, cada uno independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

Entre los compuestos descriptos anteriormente, se prefieren aquellos que responden, al menos, a una de las siguientes condiciones:

Cy representa un fenilo, tienilo, tiazolilo, furanilo o piridilo, preferentemente, un fenilo o un tienilo;
 R2 y R3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno;
 R4 y R5 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno;

- 5 A título de compuesto muy particularmente preferidos, se puede citar:
- 10 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-benzoico,
 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-furan-3-carboxílico,
 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-piridin-3-carboxílico,
 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-fluoro-benzoico,
 ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico,
 15 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il] metil]-
 20 benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il] metil]-benzoico,
 4-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 25 4-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil -1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] metil]-
 benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il] metil]-benzoico,
 30 4-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-cloro-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 35 4-{Hidroxi-[1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metil}-benzoato de metilo,
 4-1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-{Hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-tri-fluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metil}-benzoato demetilo,
 4-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 40 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-{Hidroxi-[5-cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metil}-benzoato de metilo,
 4-5-Cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 ácido 5-{hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metil}-
 45 tiofen-2 carboxílico,
 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-fluorometil]-N,N-dietil-2-
 tiofencarboxamida,
 ácido 5-{1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carbonil}-tiofen-2-carboxílico,
 sal de sodio del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil) fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 sal de piperazina del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il] metil]-benzoico,
 50 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 ácido 5-[[1-[[4-(1,1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 N-{4-[[1-(3-terc-butil-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoil}-
 metanosulfonamida.
- 55 Las síntesis descriptas más adelante, incluidas en las preparaciones y los ejemplos, ilustran métodos de preparación de los compuestos de fórmula (I). En esas síntesis, los sustituyentes A, Cy, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 tienen la significación indicada anteriormente para los compuestos de fórmula (I), salvo indicación en contrario.
- 60 De acuerdo con un primer modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R4 representa H, OH o alquilo(C₁-C₄) y R5 representa H pueden prepararse tal como se describe en el esquema 1.

Esquema 1



5

10 Etapa (a)

Se hace reaccionar una amina de fórmula (II), donde LG es, preferentemente yodo, con un cloruro de sulfonilo R₇SO₂Cl, en presencia de una base conveniente como, por ejemplo, piridina, a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 2 a 24 horas. Posteriormente, se hace reaccionar el medio de reacción así obtenido con una base conveniente como, por ejemplo, potasa, en un solvente conveniente como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, durante un lapso de aproximadamente, 1 a 6 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (III).

20 Etapa (b)

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) con propin-2-ol-1 en presencia de yoduro de cobre, y de un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio (II), en un solvente conveniente como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF). Luego, se agrega una base conveniente como, por ejemplo, dietilamina o trietilamina, y se calienta la mezcla de reacción durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas a una temperatura

comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. De acuerdo con una variante, el calentamiento puede efectuarse en horno de microondas, durante un lapso de, aproximadamente, 5 a 30 minutos. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (IV) en la cual R8 representa un átomo de hidrógeno.

5 Etapa (b')

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un alquino de fórmula (XXII) en presencia de un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, acetato de paladio y cloruro de litio, en un solvente conveniente como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF). Luego, se agrega una base conveniente como, por ejemplo, carbonato de potasio, y se calienta la mezcla de reacción durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 24 horas a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. De acuerdo con una variante, el calentamiento puede efectuarse en horno de microondas, durante un lapso de, aproximadamente, 5 a 30 minutos. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (IV) en la cual R8 representa un grupo alquilo(C₁-C₄).

15 Etapa (c)

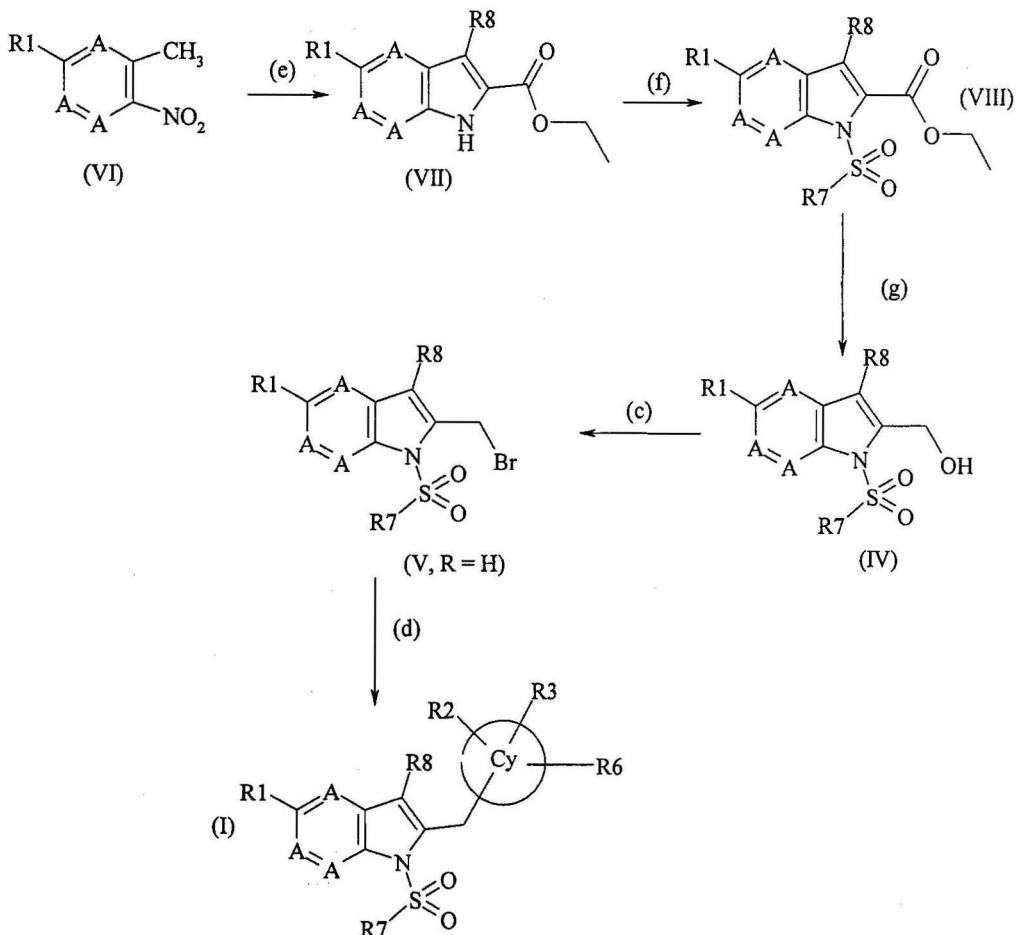
Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IV) o (IV') con una fuente de bromo como, por ejemplo, tribromuro de fósforo, en un solvente conveniente como, por ejemplo, diclorometano (DCM), a 0 °C o a temperatura ambiente durante un lapso de, aproximadamente 1 hora a 4 días, o N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de azobisisobutironitrilo (AIBN) en un solvente conveniente como, por ejemplo tetracloruro de carbono a reflujo durante 24 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (V).

Etapa (d)

25 Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) en solución en un solvente conveniente como, por ejemplo, una mezcla etanol/dioxano, con un compuesto de fórmula (HO)₂B-Cy(R₂,R₃)-R₆ en presencia de un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, el complejo Pd(dppf)Cl₂, CH₂Cl₂, y de una base conveniente como, por ejemplo, carbonato de potasio, y se calienta la mezcla de reacción durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. De acuerdo con una variante, el calentamiento puede efectuarse en horno de microondas, durante un lapso de, aproximadamente, 5 a 30 minutos. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (I). De ser necesario (cuando R₆ = COOR₉ y R₉ = alquilo(C₁-C₄), se hidroliza la función éster del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, por acción de una base mineral tal como hidróxido de litio, de acuerdo con modos operatorios bien conocidos por el hombre de oficio, para obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual R₆ = COOH.

30 35 De acuerdo con un segundo modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R₄ y R₅ representan H pueden prepararse tal como se describe en el esquema 2.

Esquema 2



5

Etapa (e)

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con oxalato de dietilo, en presencia de una base conveniente como, por ejemplo, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), a temperatura ambiente, durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas. De ser necesario, se hace reaccionar el compuesto obtenido con un agente halogenante como, por ejemplo, bis(tetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonia-biciclo[2.2.2]octano, en un solvente conveniente como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0 y 50 °C, durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 96 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (VII).

15

Etapa (f)

Se trata el compuesto de fórmula (VII) con una base conveniente como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un solvente conveniente como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), a temperatura ambiente durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas, luego, se hace reaccionar un cloruro de sulfonilo R7SO2Cl a temperatura ambiente durante un lapso de, aproximadamente, 2 a 24 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (VIII).

25

Se trata el compuesto de fórmula (VIII) con un agente reductor conveniente como, por ejemplo, DIBAL-H o LiAlH4, en un solvente conveniente como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura comprendida entre, aproximadamente, -78 °C y la temperatura ambiente, durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 24 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (IV).

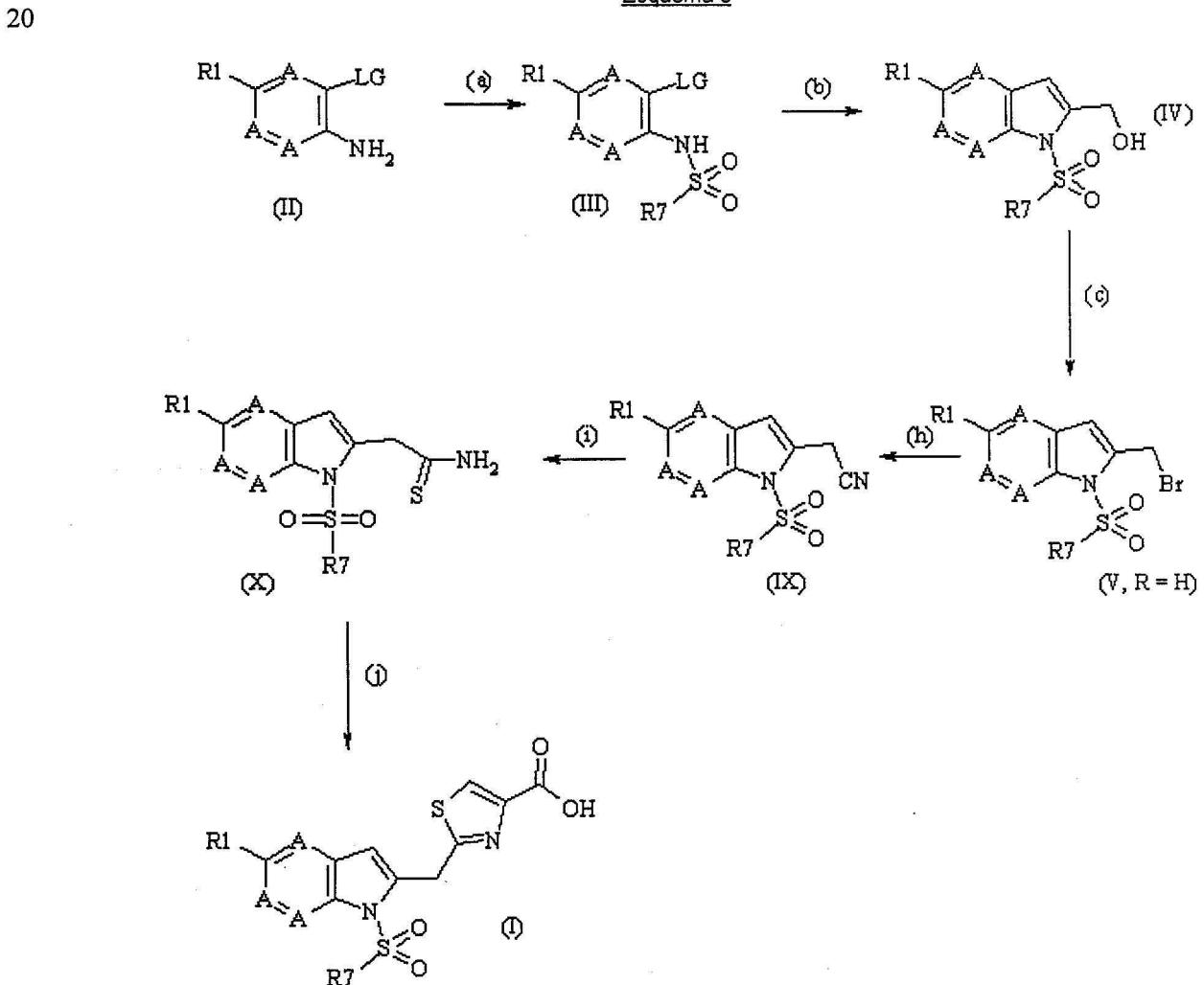
Etapa (c)

5 Esta etapa es idéntica a la etapa (c) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (V).

Etapa (d)

10 Esta etapa es idéntica a la etapa (d) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (I). De ser necesario (cuando R6 = COOR9 y R9 = alquilo(C₁-C₄), se hidroliza la función éster del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, por acción de una base mineral tal como hidróxido de litio, de acuerdo con modos operatorios bien conocidos por el hombre de oficio, para obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual R6 = COOH.

15 De acuerdo con un tercer modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R2, R3, R4, R5 y R8 representan H, Cy representa un tiazolilo y R6 representa COOH pueden prepararse tal como se describe en el esquema 3.

Esquema 3

LG = I, Br, Tosilato

5 Etapa (a)

Esta etapa es idéntica a la etapa (a) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (III).

10 Etapa (b)

Esta etapa es idéntica a la etapa (b) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (IV).

15 Etapa (c)

Esta etapa es idéntica a la etapa (c) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (V):

20 Etapa (h)

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) con cianuro de potasio en un solvente conveniente como, por ejemplo DCM, en presencia de un catalizador de transferencia de fase como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, a temperatura ambiente, durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 4 días. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (IX).

25 Etapa (i)

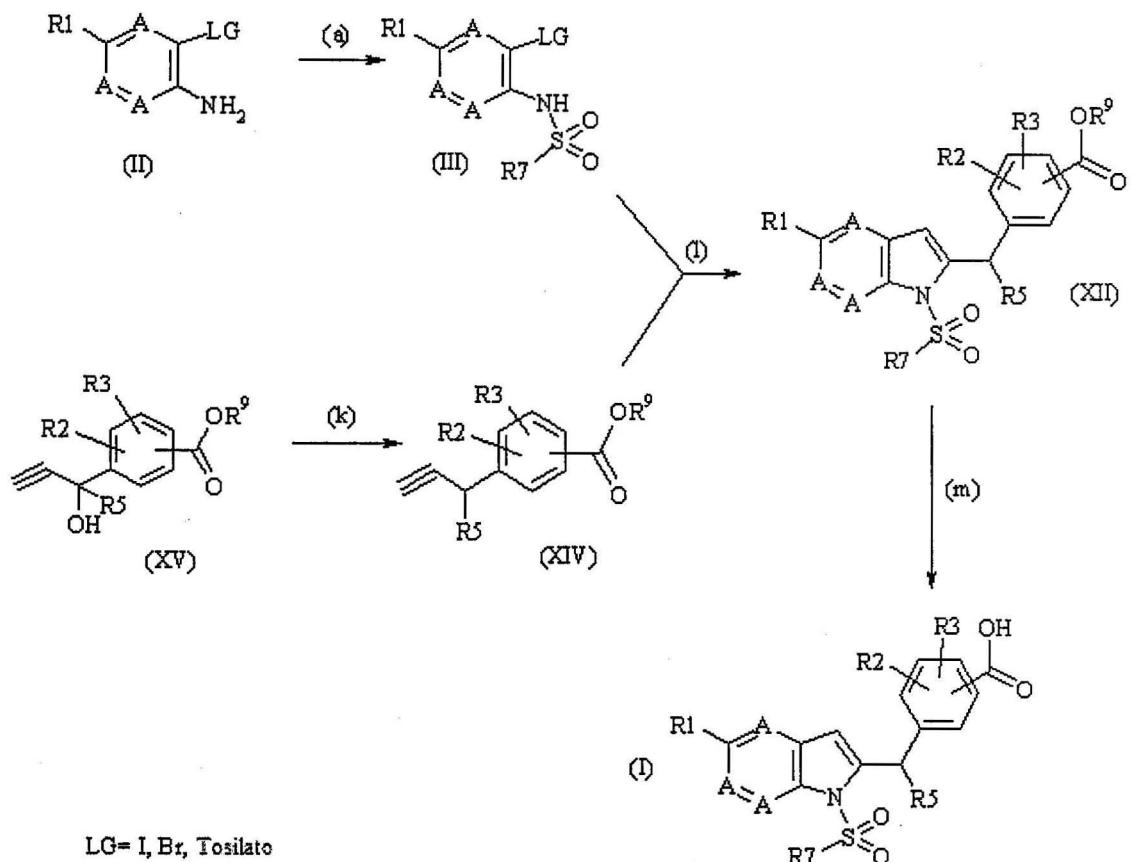
Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IX) en solución en un solvente conveniente como, por ejemplo, una mezcla THF/agua, con ditiofosfato de dietilo a una temperatura de, aproximadamente, 80 a 120 °C durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (X).

30 Etapa (j)

35 Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido bromopirúvico en un solvente conveniente como, por ejemplo, etanol, a una temperatura ambiente durante un lapso de, aproximadamente, 12 a 36 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (I).

40 De acuerdo con un cuarto modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R4 y R8 representan H y Cy representan un fenilo pueden prepararse tal como se describe en el esquema 4.

Esquema 4



5

10

Etapa (a)

Esta etapa es idéntica a la etapa (a) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (III).

15

Etapa (k)

Se reduce el derivado acetilénico de fórmula (XV) en presencia de un trialquilsilano como, por ejemplo, trietilsilano, y de una cantidad catalítica opcional de un ácido como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un solvente conveniente como, por ejemplo, DCM, a temperatura ambiente durante un lapso de, aproximadamente, 4 a 8 días. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (XIV).

20

Etapa (l)

Se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (III) y (XIV) en presencia de yoduro de cobre, y de un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un solvente conveniente como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF). Luego, se agrega una base conveniente como, por ejemplo, dietilamina o trietilamina, y se calienta la mezcla de reacción durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de refluxo del solvente. De acuerdo con una variante, el calentamiento puede

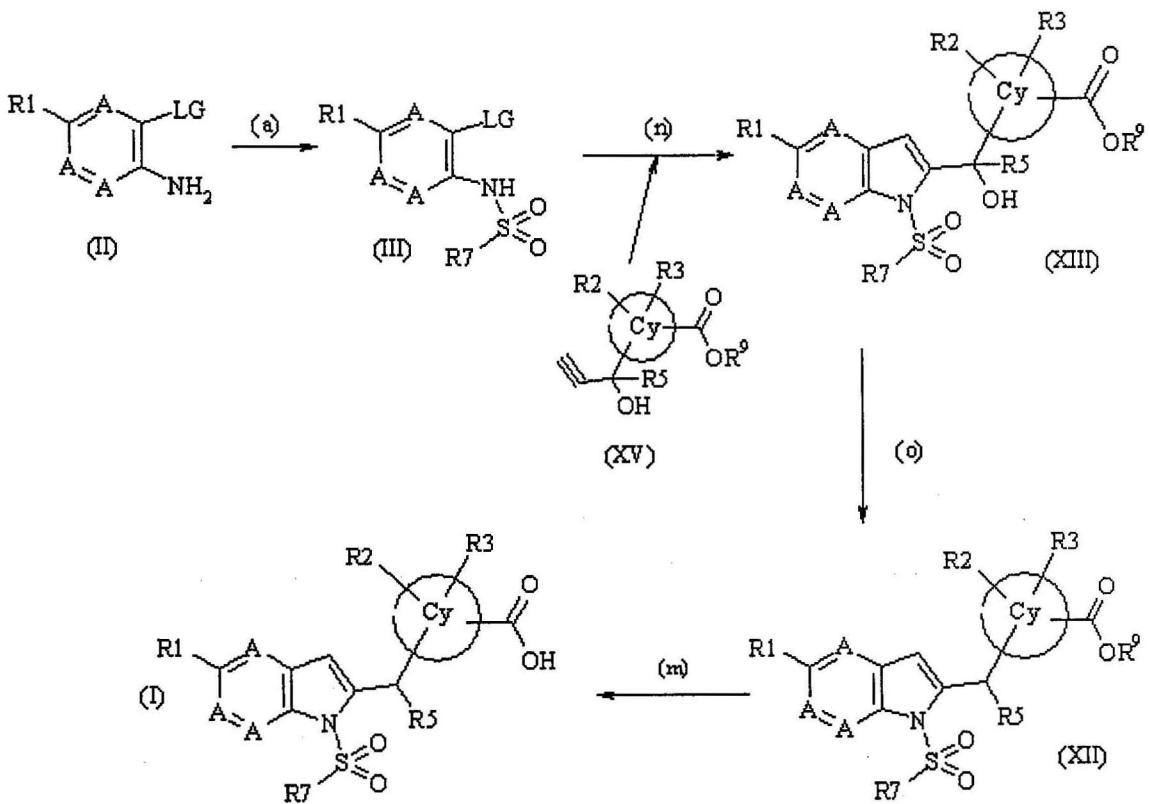
efectuarse en horno de microondas, durante un lapso de, aproximadamente, 5 a 30 minutos. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (XII).

Etapa (m)

Cuando R9 es diferente de H, se hidroliza la función éster del compuesto de fórmula (XII) de acuerdo con modos operarios bien conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo, por acción de una base mineral tal como hidróxido de litio, en un solvente conveniente como THF, o una mezcla THF/agua, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de refluxo del solvente. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con un quinto modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R8 representa H pueden prepararse tal como se describe en el esquema 5.

15

Esquema 5

LG = L. Br. Tosilato

20

Etapa (a)

Esta etapa es idéntica a la etapa (a) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (III).

25

Etapa (n)

Se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (III) y (XV) en presencia de yoduro de cobre, y de un catalizador a base de paladio como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un solvente conveniente como, por ejemplo, DMF. Luego, se agrega una base conveniente como, por ejemplo, dietilamina o trietilamina, y se calienta la mezcla de reacción durante un lapso de, aproximadamente, 1 a 6 horas a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. De acuerdo con una variante, el calentamiento puede efectuarse en horno de microondas, durante un lapso de, aproximadamente, 5 a 30 minutos. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (XIII).

Etapa (o)

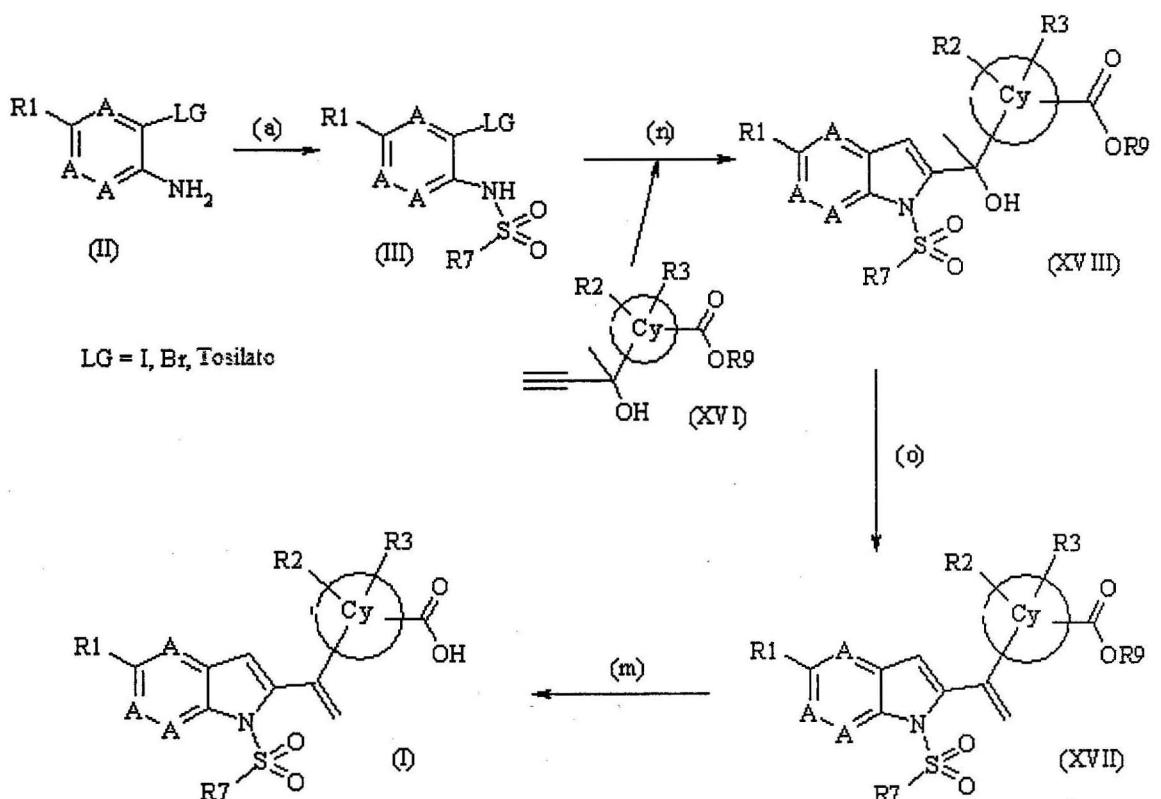
Se reduce el compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un trialquilsilano como, por ejemplo, trietilsilano, de dietileterato de trifluoruro de boro, y de una cantidad catalítica opcional de un ácido como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un solvente conveniente como, por ejemplo, DCM, a temperatura ambiente durante un lapso de, aproximadamente, 6 a 18 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (XII).

Etapa (m)

Esta etapa es idéntica a la etapa (m) descripta para el esquema 4, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con un sexto modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R4 y R5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo etileno ($C=CH_2$), R6 representa $COOH$ y R8 representa H pueden prepararse tal como se describe en el esquema 6.

Esquema 6



Etapa (a)

Esta etapa es idéntica a la etapa (a) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (III).

Etapa (n)

5 Esta etapa es idéntica a la etapa (n) descripta para el esquema 5, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (XVIII).

Etapa (o)

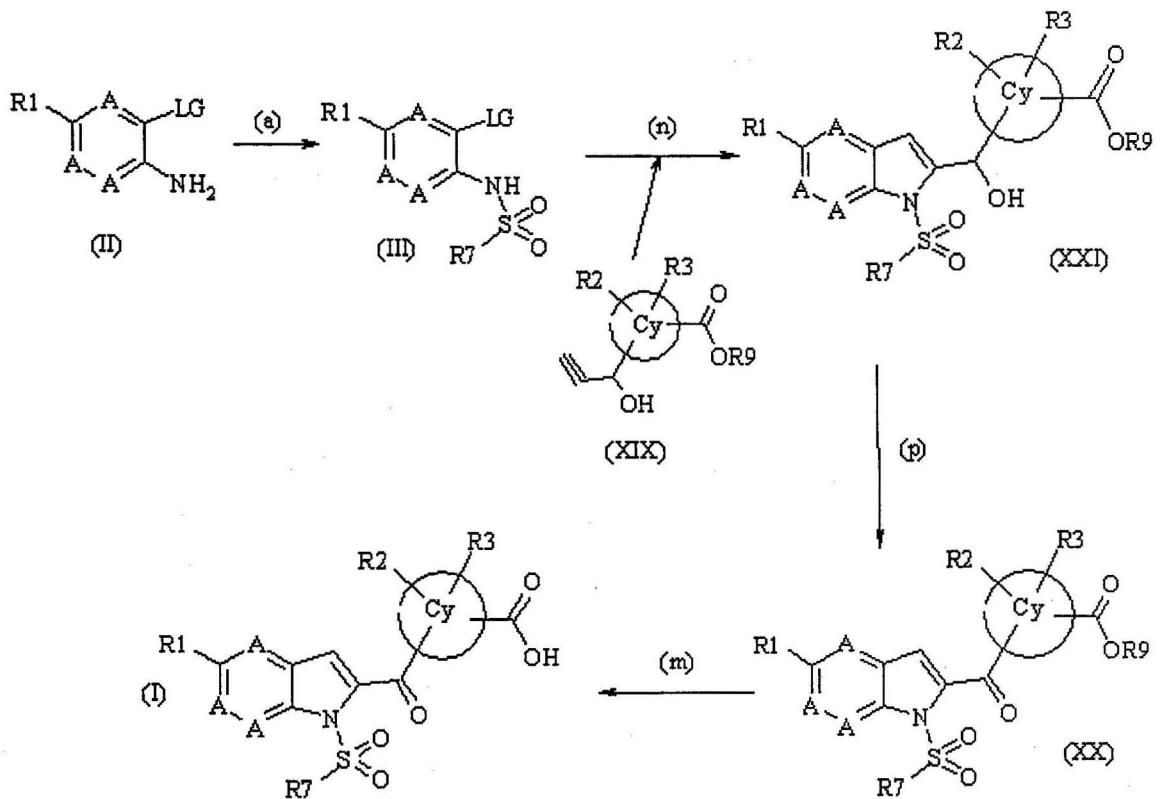
10 Esta etapa es idéntica a la etapa (o) descripta para el esquema 5, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (XVII).

Etapa (m)

15 Esta etapa es idéntica a la etapa (m) descripta para el esquema 4, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con un séptimo modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R4 y R5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo y R8 representa H pueden prepararse tal como se describe en el esquema 7.

20

Esquema 7

LG = I, Br, Tosilato

25

Etapa (a)

Esta etapa es idéntica a la etapa (a) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (III).

5

Etapa (n)

Esta etapa es idéntica a la etapa (n) descripta para el esquema 5, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (XXI).

10

Etapa (p)

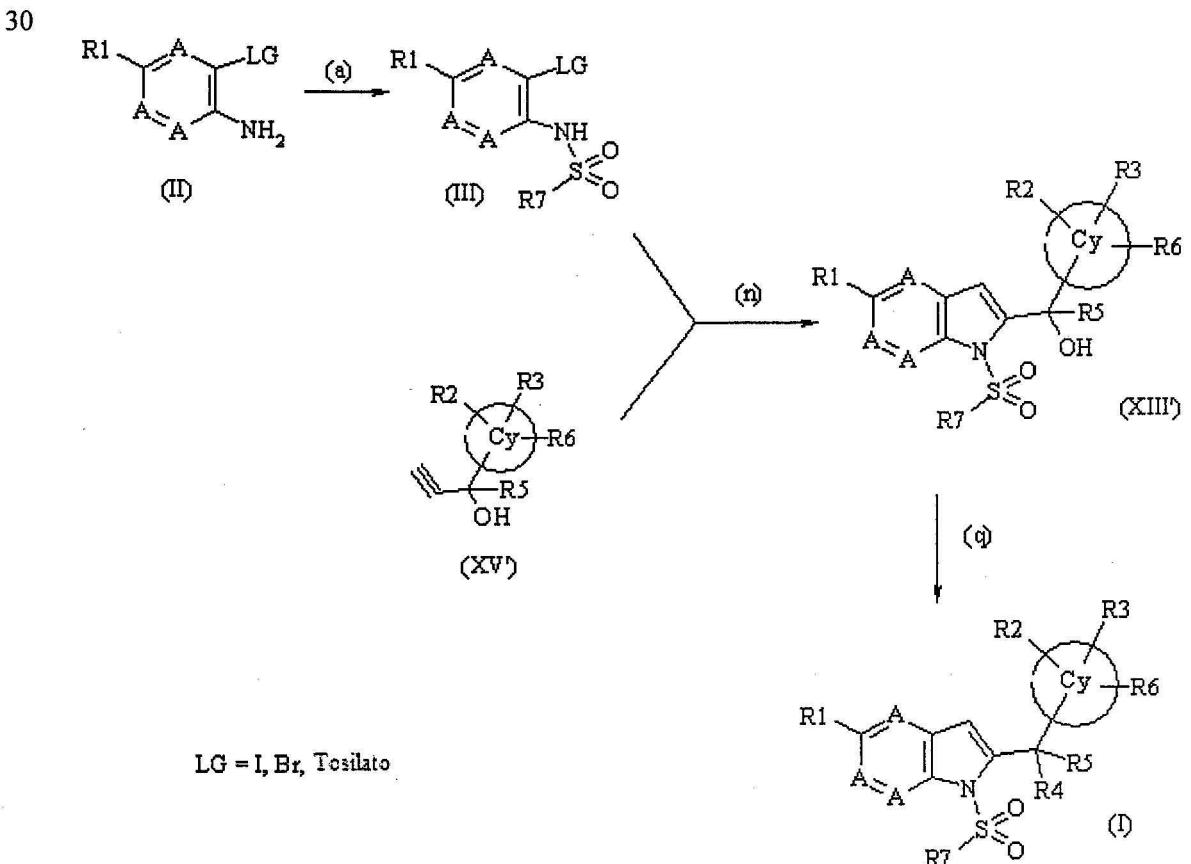
Se trata el compuesto de fórmula (XXI) con un agente oxidante conveniente como, por ejemplo, dicromato de piridinio, en un solvente conveniente como, por ejemplo, DCM, a temperatura ambiente, durante un lapso de, aproximadamente, 6 a 18 horas. De esta forma, se obtiene el compuesto de fórmula (XX).

Etapa (m)

Esta etapa es idéntica a la etapa (m) descripta para el esquema 4, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con un octavo modo de realización, los compuestos de fórmula (I), en los cuales R4 representa un átomo de halógeno y R5 representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse tal como se describe en el esquema 8.

25

Esquema 8

Etapa (a)

Esta etapa es idéntica a la etapa (a) descripta para el esquema 1, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (III).

5

Etapa (n)

Esta etapa es idéntica a la etapa (n) descripta para el esquema 5, y conduce a la obtención del compuesto de fórmula (XIII').

10

Etapa (q)

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIII') con un agente halogenante como, por ejemplo, bis(tetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2] octano a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 30 minutos a 2 horas, para obtener el compuesto de fórmula I.

De manera general, la función ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (I) en la cual R6 representa COOH puede ser reemplazada, ventajosamente, por un grupo bioisósterico de ácido carboxílico, de acuerdo con métodos bien conocidos por el hombre de oficio tales como los métodos descriptos más adelante.

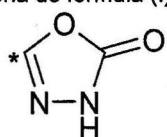
20

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la cual R6 representa un grupo bioisóstero acilhidrazina, carboxilato de acilhidrazina o oxadiazolona pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento que consiste en:

25 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) en la cual R6 representa COOH sobre un carbazato, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, en especial, el par de reactivos 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etyl-carbodiimida (EDCI)/ 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), en un solvente orgánico tal como, en particular, tolueno, a temperatura ambiente y durante 2 a 24 horas, para conducir a un compuesto carboxilato de acilhidrazina de fórmula (I) en la cual R6 representa CONHNHCOOR11 y R11 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

30 b) de ser necesario, desproteger el compuesto de fórmula (I) antedicho, de acuerdo con un modo operatorio bien conocido por el hombre de oficio como, por ejemplo, tratando dicho compuesto de fórmula (I) con un ácido tal como ácido trifluoroacético, en un solvente tal como, en particular, diclorometano, para obtener una acilhidrazina;

35 c) de ser necesario, ciclizar la acilhidrazina en presencia de un agente de condensación, tal como carbonildiimidazol (CDI) en un solvente orgánico tal como diclorometano, a temperatura ambiente, y durante 2 a 15 horas, para obtener la oxadiazolona de fórmula (I) en la cual R6 representa:



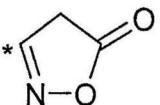
40 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la cual R6 representa un grupo bioisóstero carboxamida pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) en la cual R6 representa COOH sobre una amina, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, en especial, el par de reactivos 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etyl-carbodiimida (EDCI)/ 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), en un solvente orgánico tal como, en particular, diclorometano a temperatura ambiente y durante 2 a 24 horas, para conducir a un compuesto carboxamida de fórmula (I) en la cual R6 representa CONR12R13 y R12R13 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

45 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la cual R6 representa un grupo bioisóstero sulfonilcarbamol o un grupo derivado pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento que consiste en acoplar el compuesto de fórmula I en la cual R6 representa COOH con una sulfonamida en presencia de un agente de acoplamiento tal como, en particular, el par de reactivos clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etyl-carbodiimida/4-dimetilamino-piridina (EDCI/DMAP) en un solvente orgánico tal como diclorometano a temperatura ambiente durante 12 a 24 horas.

50 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la cual R6 representa un grupo bioisóstero isoxazol o un grupo derivado tal como un grupo isoxazolona pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento que consiste en:

- a) activar la función ácida del compuesto de fórmula (I) en la cual R6 representa COOH con la ayuda de carbonildiimidazol (CDI), y hacerlo reaccionar sobre la sal de magnesio del monomalonato de etilo;
 b) ciclizar en presencia de hidroxilamina y en medio básico a temperatura ambiente durante 2 a 4 días, para obtener el compuesto de fórmula I en la cual R6 representa:

5



Los compuestos de fórmula R₇SO₂Cl, (HO)₂B-Cy(R₂,R₃)-R₆, (II), (VI), (XV), (XVI), (XIX) y (XXII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con modos operatorios bien conocidos por el hombre de oficio. La presente invención se refiere a los procedimientos de preparación descriptos anteriormente, así como a los intermediarios empleados en esos procedimientos. En particular, la invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (IV), (IV'), (V), (VII), (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XIII'), (XVII), (XVIII), (XX), (XXI), así como las sales eventuales de esos compuestos.

10 15 Los siguientes ejemplos de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) permitirán comprender mejor la invención.

20 En esos ejemplos, que no limitan el alcance de la invención, se designa "preparación" a los ejemplos que describen la síntesis de compuestos intermediarios, y, "ejemplos" a aquellos que describen la síntesis de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

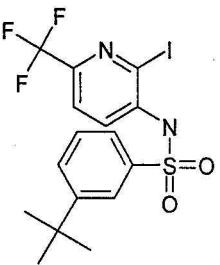
Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

CuI	yoduro de cobre
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	equivalente
h	hora
HCl	Ácido clorhídrico
min	minutos
mm	milimol
TA	temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxil
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

25 30 Los puntos de fusión (F) se han medido con la ayuda de un aparato automático, (Optimelt) y los valores espectrales de Resonancia Magnética Nuclear se han caracterizado por el desplazamiento químico (δ) calculado con respecto al TMS (tetrametilsilano), por el número de protones asociados a la señal, y por la forma de la señal (s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuadruplete, m para multiplete, dd para doblete de doblete). La frecuencia de trabajo (en MegaHerz) y el solvente utilizados se indican para cada compuesto.

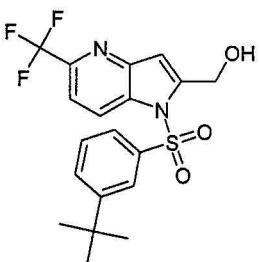
La temperatura ambiente es de 20 °C ± 5 °C.

Preparación 1: 3-(1,1-dimetiletil)-N-(2-iodo-6-trifluoro-metil-piridin-3-il)-bencenosulfonamida



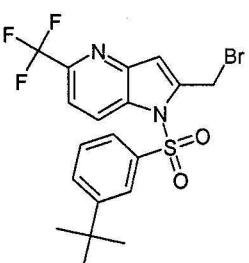
5 Se agregaron 9,07 g (38,96 mM) de cloruro de 3-terc-butil bencenosulfonilo a una solución de 6,60 g (22,92 mM) de 2-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina en 10,0 mL de piridina. Esa mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El medio se diluyó en agua, luego, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N, luego, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se solubilizaron 14,40 g del residuo de evaporación en 50,0 mL de 1,4-dioxano, y se agregaron 56,4 mL (169,28 mM) de hidróxido de potasio 3M, posteriormente, la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 1 hora. El medio se concentró bajo presión reducida. El residuo se solubilizó en agua, y la solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, luego, se extrajo con DCM 2 veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, luego, se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo, luego, se filtró sobre Büchner. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (8,80 g, rendimiento = 86%). F = 125 °C.

10 15 **Preparación 2: [1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metanol**



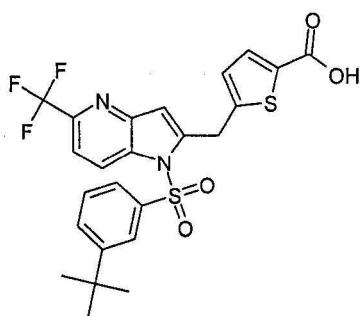
20 Se preparó una solución de 2,00 g (4,13 mM) de 3-terc-butil-N-(2-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (preparación 1) en 10,0 mL de DMF. Se agregaron 0,04 g (0,21 mM) de Cul, 0,14 g (6,19 mM) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y 0,35 g (6,19 mM) de propin-2 ol-1. Se agregaron a esa mezcla 5,0 mL de trietilamina, luego, esa mezcla de reacción se irradió con microondas 10 min a 120 °C. El medio se concentró bajo presión reducida, y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 90/10, luego, 80/20 (v/v). Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido beige (1,29 g, rendimiento = 76%). F = 118 °C.

25 30 **Preparación 3: 2-Bromometil-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**



5 Se preparó una solución de 1,29 g (3,13 mM) de [1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-2-il]-metanol (preparación 2) en 25,0 mL de DCM. Se agregó, gota a gota, 1,69 g (6,26 mM) de tribromuro de fósforo. Esa mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 días. Se agregaron 100 mL de una solución saturada de carbonato de potasio y 100 mL de agua, luego, se extrajo dos veces con DCM (50 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido beige (1,62 g, rendimiento = 100%). F = 124 °C.

10 **Ejemplo 1: Ácido 5-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil-tiofen-2-carboxílico**

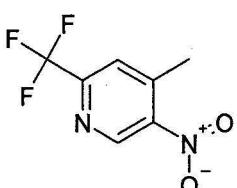


15 Se preparó una solución de 230 mg (0,48 mM) de 2-bromometil-1-(3-terc-butil-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (preparación 3) en 4,0 mL de etanol y 1,0 mL de 1,4-dioxano. Se agregó a esta solución 99,8 mg (0,58 mM) de ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofencarboxílico, 39,5 mg (0,58 mM) de complejo Pd(dppf)Cl₂, DCM y 80 mg (0,58 mM) de carbonato de potasio. Esa mezcla de reacción se irradió en microondas 20 min a 120 °C. El medio se diluyó en agua, luego, se lo extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de agua saturada en sal, luego, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía líquida con detección por UV (LC-UV) (sobre columna SunFire® C18) y se procedió a la elución con una mezcla agua/metanol/0,1% TFA. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un aceite naranja (25 mg, rendimiento = 10%).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 13,00 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,18 (s, 9H).

Preparación 4: 4-Metil-5-nitro-2-trifluorometil-piridina

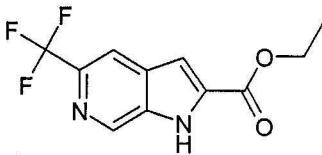
30



35 Se pusieron en suspensión 25,0 g (115,2 mM) de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina, 44,3 g (230 mM) de fluorosulfonil-difluoroacetato de metilo, y 17,6 g (92,2 mM) de Cul en 250 mL de DMF. Esa mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 48 h. El medio se enfrió, luego se diluyó con 1000 mL de una solución saturada de cloruro de amonio y 100 mL de hidróxido de amonio, luego, se agitó hasta la homogeneización. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 95/5, luego, 90/10 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un aceite marrón (8,0 g, rendimiento = 34%).

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ = 9,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).

Preparación 5: 5-Trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

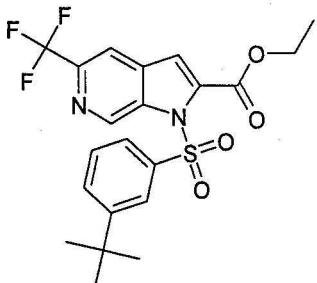


5

Se preparó una solución de 6,0 g (23,29 mM) de 4-metil-5-nitro-2-trifluorometil-piridina (preparación 4) en 14,8 mL (109,45 mM) de oxalato de dietilo. Se agregaron 8,65 g (56,8 mM) de DBU, y la mezcla se agitó 4 h a TA. El medio se concentró bajo presión reducida, luego, se solubilizó el residuo en 120 mL de ácido acético. Esa mezcla se llevó a 60 °C, y se agregaron 2,60 g (46,6 mM) de hierro. El medio se calentó a 70 °C una noche. El medio se diluyó en agua, y el precipitado formado se filtró y lavó tres veces con agua. El sólido se solubilizó en acetato de etilo, y la solución se filtró. El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido marrón (5,70 g, rendimiento = 95%). F = 142 °C.

15

20 **Preparación 6: 1-(3-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrrole[2,3-c]pyridin-2-carboxylate de etilo**

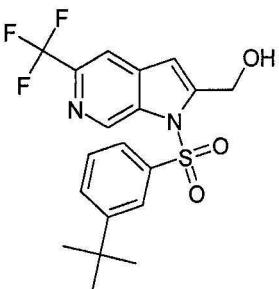


25

Bajo argón, se pusieron en suspensión 1,55 g (38,7 mM) de hidruro de sodio al 60% en aceite en 20,0 mL de THF. Se preparó una solución de 5,0 g (19,36 mM) de 5-trifluorometil-1H-pyrrole[2,3-c]pyridin-2-carboxilato de etilo (preparación 5) en 20,0 mL de THF, luego, se agregó esta solución, lentamente, a la mezcla de reacción. El medio se agitó 1 h a TA, luego, se agregaron 6,76 g (29,0 mM) de cloruro de 3-terc-buti bencenosulfonilo, y se agitó esa mezcla a TA una noche. El medio se diluyó en agua, luego, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de agua saturada en sal, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 90/10 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (7,25 g, rendimiento = 82%). F = 70 °C.

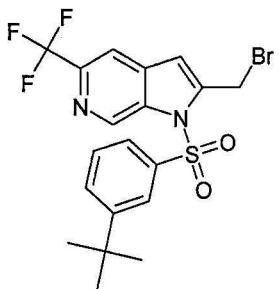
35 **Preparación 7: 1-(3-(1,1-dimethylpropyl)phenylsulfonyl)-5-trifluorometil-1H-pyrrole[2,3-c]pyridin-2-yl-metanol**

40



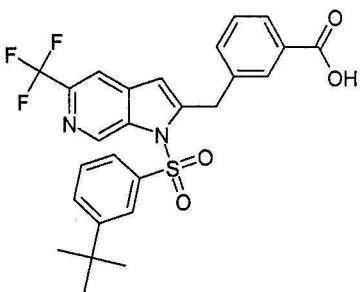
- 5 Bajo argón, se preparó una solución de 7,25 g (15,9 mM) de 1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo (preparación 6) en 140 mL de tolueno. Esta solución se enfrió -78 °C, luego, se agregaron gota a gota 40 mL de DIBAL-H 1,0 mol/L en tolueno. Esta mezcla de reacción se agitó 3 h a -70 °C. El medio se diluyó en 300 mL de agua, luego, se agregó una solución de hidrogenocarbonato de sodio y de acetato de etilo. Esta mezcla se agitó a 2 días a TA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por chromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un gradiente ciclohexano/acetato de etilo 90/10 a 70/30 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido beige (4,08 g, rendimiento = 62%).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ = 9,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,92 (d, 2H), 1,23 (s, 9H)
- 15

20 **Preparación 8: 2-Bromometil-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina**



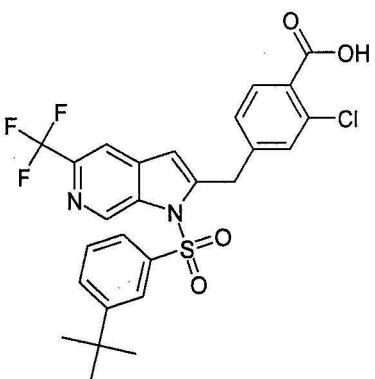
- 25 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, a partir del compuesto de la preparación 7, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 3 (rendimiento = 68%). F = 115 °C.

30 **Ejemplo 2: ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-benzoico**



5 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 8 y de ácido 3-(dihydroxiboril)-benzoico (rendimiento = 36%). F = 196 °C.

Ejemplo 3: ácido 2-cloro-4-[(1-[(3-(1,1-dimethyl)ethyl)fenil]sulfonyl)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-yl]metil-benzoico

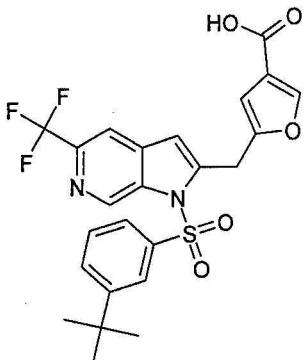


10

15 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 8 y de ácido 4-(dihydroxiboril)-2-clorobenzoico (rendimiento = 21%).
RMN 1 H (500 MHz, DMSO) δ = 13,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,52 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 4: ácido 5-[(1-[(3-(1,1-dimethyl)ethyl)fenil]sulfonyl)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-yl]metil-furan-3-carboxílico

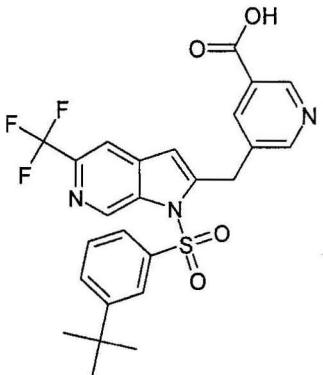
20



25 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido marrón, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 8 y de ácido 5-(dihydroxiboril)-3-furanocarboxílico (rendimiento = 8%).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 12,70 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

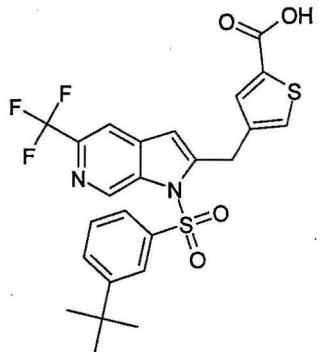
5 **Ejemplo 5: ácido 5-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfoni]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]piridin-3-carboxílico**



10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido negro-marrón, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 8 y de ácido 5-(dihidroxiboril)-3-piridincarboxílico (rendimiento = 7%).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 13,50 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 1,19 (s, 9H).

15 **Ejemplo 6: ácido 4-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfoni]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]tiofen-2-carboxílico**

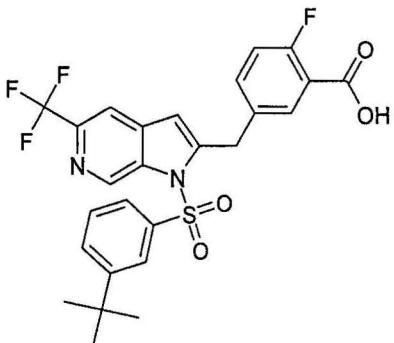


15

20 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido marrón, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 8 y de ácido 4-(dihidroxiboril)-2-tiofencarboxílico (rendimiento = 11%).

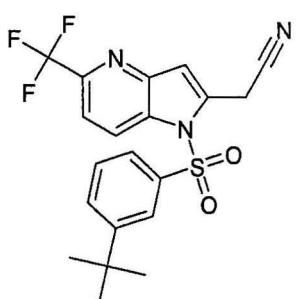
RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 13,15 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 7: ácido 5-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfoni]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]2-fluorobenzoico



- 5 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido marrón, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 8 y de ácido 5-(dihidroxiboril)-2-fluorobenzoico (rendimiento = 18%).
 RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 13,25 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

Preparación 9: [1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-tri-fluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-acetonitrilo

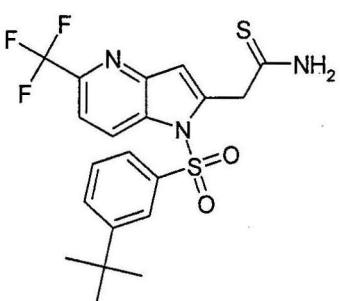


10

- Se preparó una solución de 1,62 g (3,41 mM) de 2-bromometil-1-(3-terc-butil-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (preparación 3) en 13 mL de DCM. Se agregaron 3,24 mL de agua, 0,11 g (0,34 mM) de bromuro de tetrabutilamonio y 0,33 g (5,11 mM) de cianuro de potasio. Esa mezcla de reacción se agitó a TA tres días. Se agregaron al medio 100 mL de solución de tiosulfato de sodio al 10%, y se extrajo mediante 100 mL de DCM tres veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se reunieron, luego, se concentraron bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 95/5, luego, 90/10 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de una resina amarilla (280 mg, rendimiento = 19%).
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 8,67 (d, 1H), 7,92-7,50 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

Preparación 10: 2-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-tri-fluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-tioacetamida

25



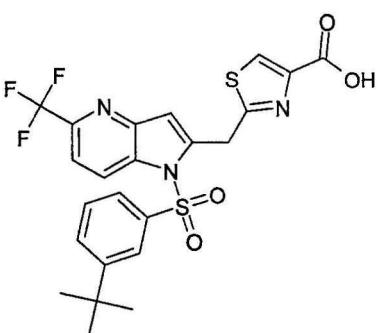
Se preparó una solución de 280 mg (0,66 mM) de [1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3, 2-b]piridin-2-il]-acetonitrilo (preparación 9) en 5,6 mL de THF y 11,2 mL de agua. Se agregaron 494 mg (2,66 mM) de ditiofosfato de dietilo, luego, se agitó esa mezcla de reacción una noche a 100 °C. Se agregaron 2000 mg (10,74 mM) de ditiofosfato de dietilo, y se continuó la agitación a 100 °C durante 4 h. Se diluyó el medio en 100 mL de agua, luego, se extrajo 4 veces con 50 mL de DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se reunieron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 90/10, luego, 80/20 y 70/30. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido amarillo (280,00 mg, rendimiento = 92%).

5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 8,62 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 4H), 7,57 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

10

Ejemplo 8: ácido 2-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiazol -4-carboxílico

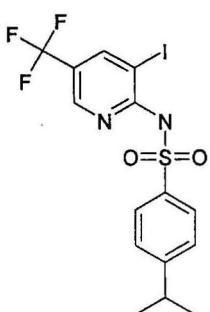
15



20 Se preparó una solución de 200 mg (0,44 mM) de 2-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3, 2-b]piridin-2-il]-tioacetamida (preparación 10) en 2,0 mL de etanol, luego, se agregaron 110 mg (0,66 mM) de ácido bromopirúvico. Esa mezcla de reacción se agitó a 24 h a TA. Se agregaron al medio 150 mL de acetato de etilo, luego se lavó tres veces con 50 mL de carbonato de sodio al 10%, luego, con 50 mL de ácido clorhídrico 0,2 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, luego, se filtró y concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (94 mg, rendimiento = 41%). F = 180 °C.

25

Preparación 11: N-(3-iodo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

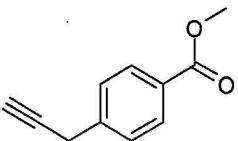


30

Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido amarillo, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 1, a partir de 3-yodo-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina y de cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (rendimiento = 52%). F = 124 °C.

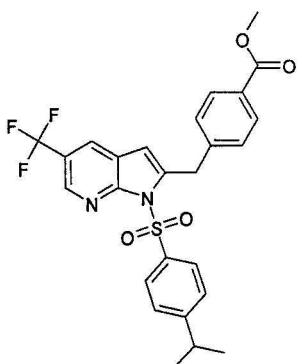
35

Preparación 12: 4-Prop-2-inil-benzoato de metilo



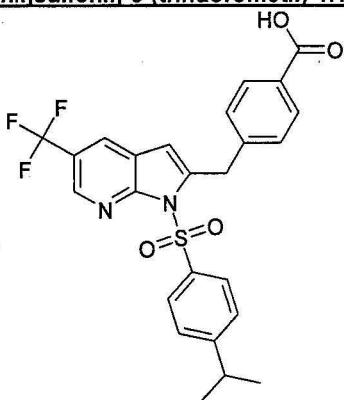
5 Se preparó una solución de 5,97 g (31,4 mM) de 4-(1-hidroxi-prop-2-inil)-benzoato de metilo en 40 mL de DCM. Se agregaron 20 mL (62,9 mM) de ácido trifluoroacético, luego, 10,0 mL (62,9 mM) de trietilsilano. Esa mezcla de reacción se agitó a TA 7 días. El medio se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 95/5 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (3,23 g, rendimiento = 61%). F = 78 °C.

10 **Ejemplo 9: 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo**



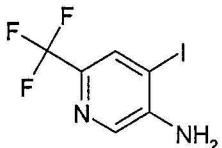
15 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 11 y 12 (rendimiento = 56%). F = 123 °C.

Ejemplo 10: ácido 4-[1-[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico



20 Se preparó una solución de 140 mg (0,27 mM) de 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo (ejemplo 9) en 16,0 mL de THF y 4,0 mL de agua. Se agregaron 13,65 mg (0,33 mM) de litina, y esa mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. El medio se diluyó en agua, luego, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, luego, se extrajo con DCM 2 veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, luego, se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía líquida con detección por UV (LC-UV) (sobre columna SunFire® C18) y se procedió a la elución con una mezcla agua/acetonitrilo/0,1% TFA. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (113 mg, rendimiento = 83%). F = 218 °C.

Preparación 13: 4-Yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina



a) (6-Trifluorometil-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo

5 Se preparó una solución de 5,0 g (30,84 mM) de 3-amino-6-(trifluorometil)piridina y de 6,73 g (30,84 mM) de dicarbonato de di-terc-butilo en 30 mL de 1,4-dioxano. Esa mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 19 h. Se agregaron 8,08 g (37,01 mM) de dicarbonato de di-terc-butilo, y el medio se agitó bajo reflujo durante 24 h. Se agregaron 6,73 g (30,84 mM) de dicarbonato de di-terc-butilo, y el medio se agitó bajo reflujo durante 24 h. El medio se concentró bajo presión reducida, y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 90/10 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto protegido en forma de un sólido beige (10,9 g, rendimiento = 100%). F = 117 °C.

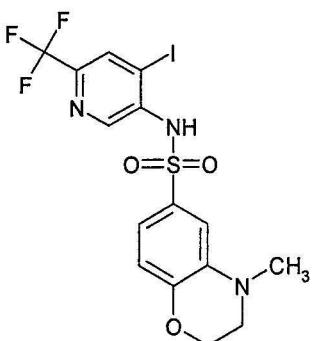
b) (4-Yodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo

15 Se preparó una solución de 10,80 g (41,19 mM) de (6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo en 300 mL de éter dietílico. Se agregaron 15,5 mL de N,N,N',N' tetrametiletilendiamina. Esa mezcla de reacción se enfrió a -78 °C con un baño acetona-hielo seco, luego, se agregaron gota a gota, en 5 min, 64,3 mL (103 mM) de N-butil litio 1,60M en hexano. El medio se agitó durante 30 min a -10 °C, luego se enfrió a -78 °C. Se agregó, rápidamente, una solución de 13,59 g (53,5 mM) de yodo en 60,0 mL de THF. Se dejó que la temperatura vuelva a TA, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El medio se hidrolizó con 200 ml de agua, luego, con 400 ml de una solución saturada de bisulfito de sodio. Luego, se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 100/0, luego, 95/5 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto yodado en forma de un aceite amarillo (5,04 g, rendimiento = 37%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ = 9,05 (s large, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

c) 4-Yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina

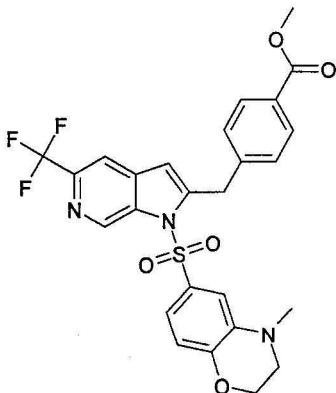
30 Se preparó una solución de 5,04 g (13 mM) de (4-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo en 100 mL de DCM. Se agregaron a esta solución 10 mL de ácido trifluoroacético. Esa mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El medio se diluyó en agua, luego se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 100/0, luego, 95/5 y 90/10(v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido beige (620,00 mg, rendimiento = 16 %). F = 116 °C.

Preparación 14: N-(2-ido-4-trifluorometil-piridin-3-il)-(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-sulfonamida

45 Se obtuvo ese compuesto en forma de un aceite amarillo, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 1, a partir de 4-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (preparación 13), y de cloruro de 3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il-sulfonilo (rendimiento = 68%).

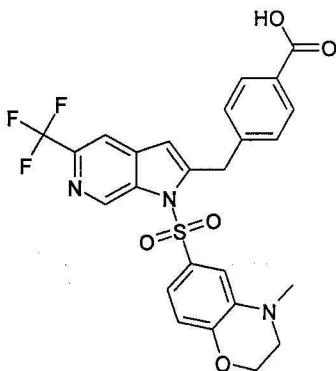
RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 10,14 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,80 (s, 3H).

5 Ejemplo 11: 4-[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il] metill-benzoato de metilo



10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 12 y 14 (rendimiento = 25%). F = 207 °C.

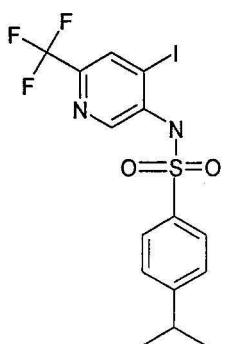
Ejemplo 12: ácido 4-[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metill-benzoico



15 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 11 (rendimiento = 43%). F = 192 °C.

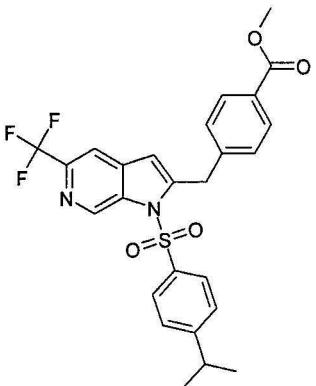
Preparación 15: N-(4-trifluorometil-6-iodo-piridin-3-il)-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

20



Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 1, a partir de 4-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (preparación 13), y de cloruro de 4-(1-metiletil)-benceno-sulfonilo (rendimiento = 95%). F = 156 °C.

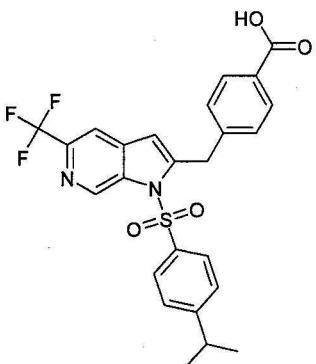
5 Ejemplo 13: 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo



Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 12 y 15 (rendimiento = 33%). F = 160 °C.

10

Ejemplo 14: ácido 4-[1-[4-(1-metiletil)fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico

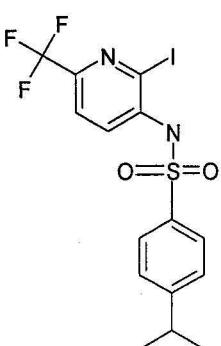


15

Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 13 (rendimiento = 24%). F = 218 °C.

20

Preparación 16: N-(2-iodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

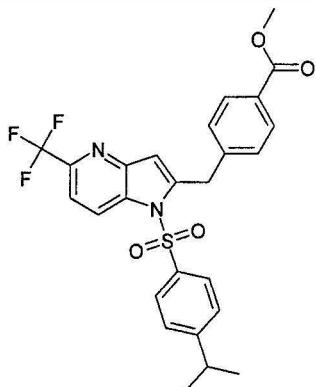


5

Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido amarillo pálido, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 1, a partir de 2-yodo-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina y de cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (rendimiento = 98%).

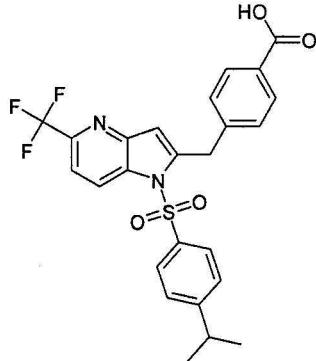
RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 10,35 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,20 (d, 6H).

Ejemplo 15: 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo



10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 12 y 16 (rendimiento = 15%). F = 98,5 °C.

Ejemplo 16: ácido 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilmetil]-benzoico



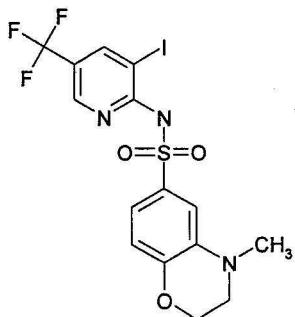
15

Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 15 (rendimiento = 14%).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 12,89 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,83 (d, 3H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,13 (d, 6H).

20

Preparación 17: N-(3-iodo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-sulfonamida

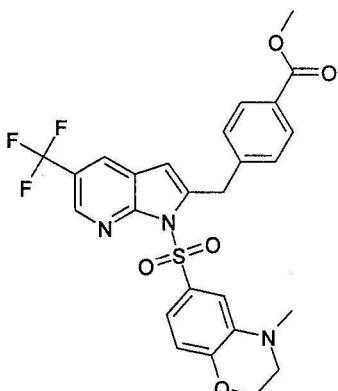


5

Se obtuvo ese compuesto en forma de un aceite marrón, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 1, a partir de 3-yodo-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina y de cloruro de 3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il-sulfonilo (rendimiento = 66%).

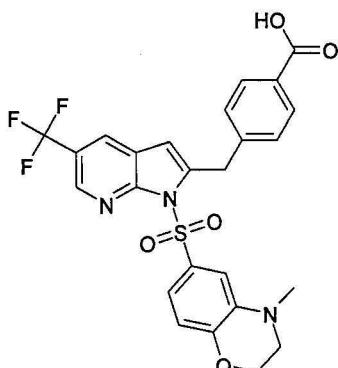
RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 10,43 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 17: 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo



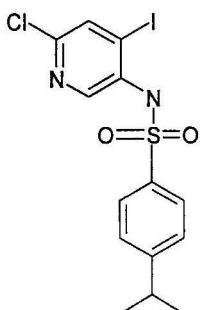
10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido naranja, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 12 y 17 (rendimiento = 30%). F = 202 °C.

15 **Ejemplo 18: ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico**



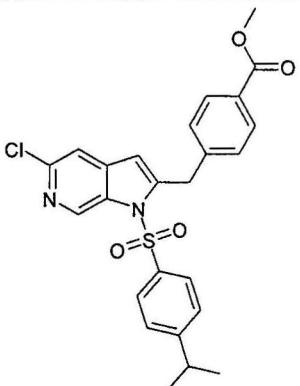
Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 17 (rendimiento = 21%). F = 234 °C.

20 **Preparación 18: N-(6-Cloro-4-iodo-piridin-3-il)-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida**



Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido naranja, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 1, a partir de 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina y de cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (rendimiento = 97%). F = 160 °C.

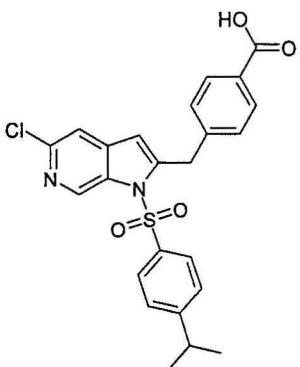
Ejemplo 19: 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo



5

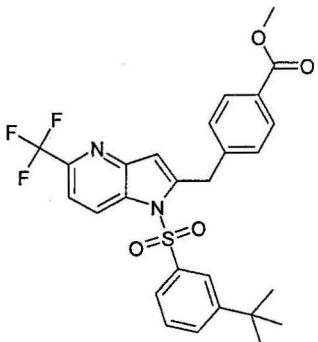
Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido marrón, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 12 y 18 (rendimiento = 44%). F = 123 °C.

Ejemplo 20: ácido 4-[5-cloro-1-[4-(1-metiletil)fenil sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico



15 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 19 (rendimiento = 13%). F = 228 °C.

Ejemplo 21: 4-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-rometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo

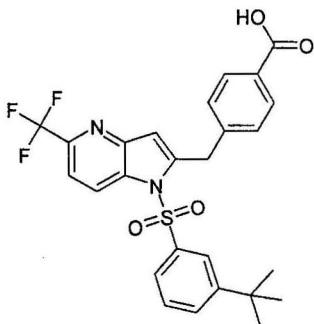


20

Se obtuvo ese compuesto en forma de una pasta naranja, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 2, a partir de los compuestos de las preparaciones 1 y 12 (rendimiento = 4%).

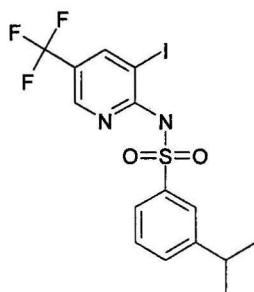
RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 8,67 (d, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

5 **Ejemplo 22: ácido 4-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfoni]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil-benzoico**



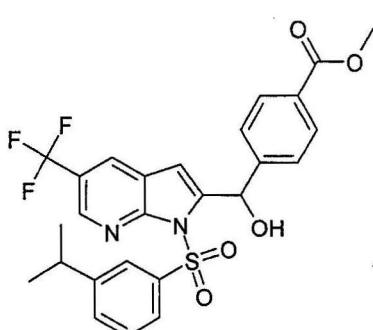
10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 21 (rendimiento = 33%). F = 240 °C.

Preparación 19: N-(3-ido-5-trifluorometil-piridin-2-il)-3-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

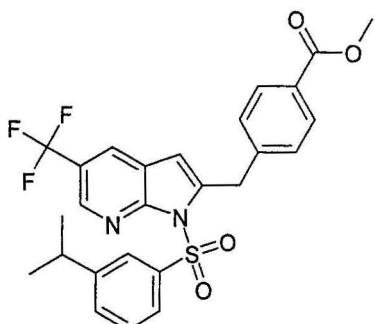


15 Se obtuvo ese compuesto en forma de un aceite amarillo, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 1, a partir de 3-yodo-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina y de cloruro de 3-isopropil-bencenosulfonilo (rendimiento = 84%).
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 10,70 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,23 (d, 6H).

20 **Ejemplo 23: 4-{Hidroxi-[1-(3-(1-metiletil)fenilsulfoni)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metil}-benzoato de metilo**



25 Se obtuvo ese compuesto en forma de un aceite amarillo, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 2, a partir del compuesto de la preparación 19 y de 4-(1-hidroxi-prop-2-inil)-benzoato de metilo (rendimiento = 60%).
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ = 8,72 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,43 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,57 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 1,08 (dd, 6H).

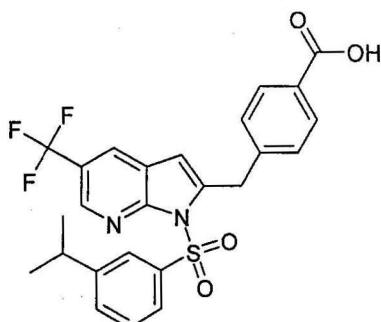
Ejemplo 24: 4-[1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo

5

Se preparó una solución de 220 mg (0,41 mM) de 4-[hidroxí-1-(3-isopropil-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-benzoato de metilo (ejemplo 23) en 10 mL de DCM. Esta solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo, luego, se agregaron 4,19 mL (33,05 mM) de dietileterato de trifluoruro de boro (4,19 mL; 33,05 mM; 80,00 eq.) y 2,0 mL (12,39 mM) de trietilsilano. Esa mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche. El medio se ha hidrolizado lentamente con una solución saturada de carbonato de sodio, luego, se lo extrajo con DCM. La fase orgánica lavó con agua, luego, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 95/5, luego, 90/10 (v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida. El producto obtenido se lavó con ciclohexano, luego, se filtró sobre filtro Whatman. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (90 mg, rendimiento = 42%). F = 110 °C.

10

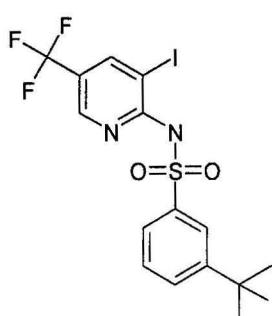
15

Ejemplo 25: ácido 4-[1-[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico

20

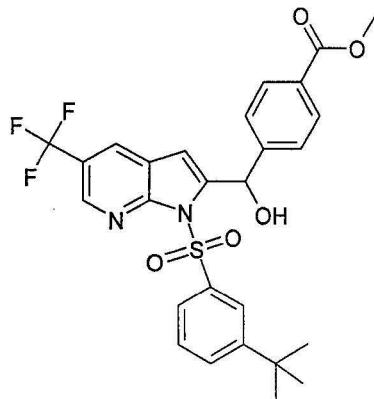
Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 24 (rendimiento = 17%). F = 203 °C.

25

Preparación 20: N-(3-iodo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-3-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida

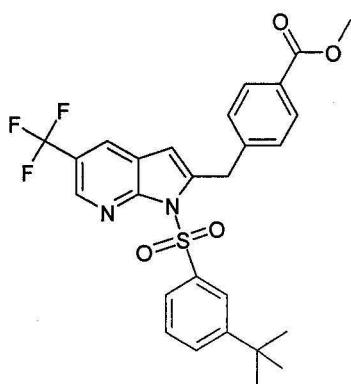
Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 1, a partir de 3-yodo-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina y de cloruro de 3-terc.butil-bencenosulfonilo (rendimiento = 72%). F = 135 °C.

- 5 Ejemplo 26: 4-{Hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metil}-benzoato de metilo

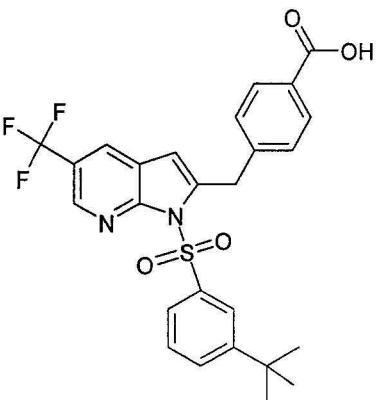


- 10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un aceite amarillo, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 2, a partir del compuesto de la preparación 20 y de 4-(1-hidroxi-prop-2-il)-benzoato de metilo (rendimiento = 92%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ = 8,73 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,57 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

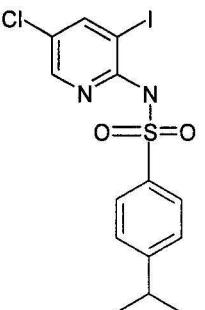
- 15 Ejemplo 27: 4-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilmetil]-benzoato de metilo



- 20 Se obtuvo ese compuesto en forma de un aceite amarillo, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 24, a partir del compuesto del ejemplo 26 (rendimiento = 92%). Ese compuesto se utilizó tal cual en el ejemplo siguiente.

Ejemplo 28: ácido 4-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico

- 5 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 27 (rendimiento = 22%). F = 209 °C.

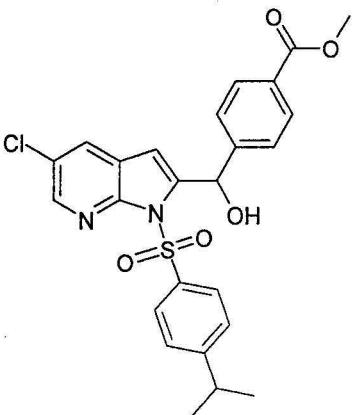
Preparación 21: N-(5-Cloro-3-iodo-piridin-2-il)-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

10

- Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido naranja, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 1, a partir de 5-cloro-3-yodo-piridin-3-ilamina y de cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (rendimiento = 15%).
15 RMN 1 H (250 MHz, DMSO) δ = 10,42 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 2,97 (m, 1H), 1,21 (d, 6H).

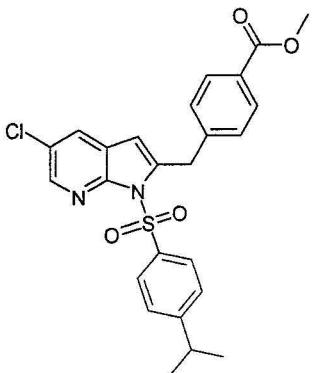
Ejemplo 29: 4-{Hidroxi-[5-cloro-1-(4-(1-metiletil)fenil-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metil}-benzoato de metilo

20



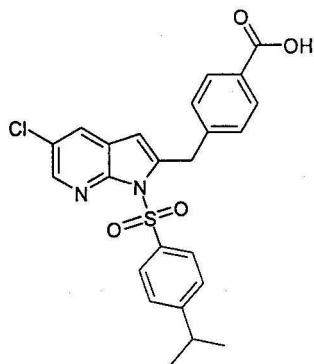
Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido amarillo, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 2, a partir del compuesto de la preparación 21 y de 4-(1-hidroxi-prop-2-inil)-benzoato de metilo (rendimiento = 58%). F = 77 °C.

- 5 **Ejemplo 30: 4-[5-Cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil-benzoato de metilo**



10 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 24, a partir del compuesto del ejemplo 29 (rendimiento = 77%). F = 186 °C.

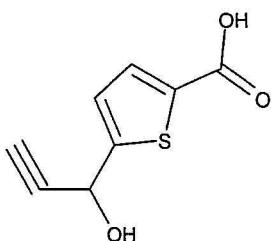
- Ejemplo 31: ácido 4-[5-cloro-1-[4-(1-metiletil)fenil] sulfoni]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil-benzoico**



15 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en el ejemplo 10, a partir del compuesto del ejemplo 30 (rendimiento = 100%). F = 227 °C.

- Preparación 22: ácido 5- (1-hidroxi-prop-2-inil)-tiofen-2-carboxílico**

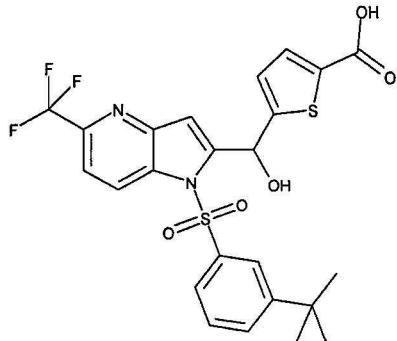
20



25 Se preparó una solución de 2,342 g (15,0 mM) de ácido 5-formil-2-tiofencarboxílico en 23,4 mL de THF destilado. Se agregaron, gota a gota, 60,0 mL de una solución de bromuro de etilmagnesio (0,50 mol/l; 30,0 mM). El medio se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se lo vertió sobre una mezcla de 200 mL de hielo y 70 mL de HCl M, y se extrajo mediante 100 mL de DCM, luego, 50 mL dos veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de

magnesio y se reunieron, luego, se concentraron bajo presión reducida. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido beige (2,6 g, rendimiento = 100%). F = 128 °C.

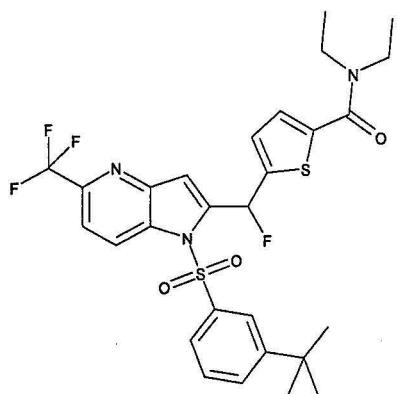
5 **Ejemplo 32: ácido 5-[Hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsul-fonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metil]-tiofen-2-carboxílico**



Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, siguiendo el modo operatorio descrito en la preparación 2, a partir del compuesto de la preparación 1 y de la preparación 22 (rendimiento = 5%). F = 100 °C.

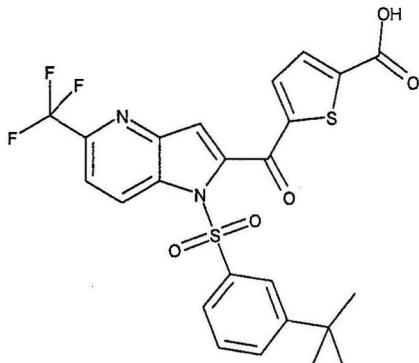
10

Ejemplo 33: 5-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-fluorometil]-N,N-dietil-2-tiofencarboxamida

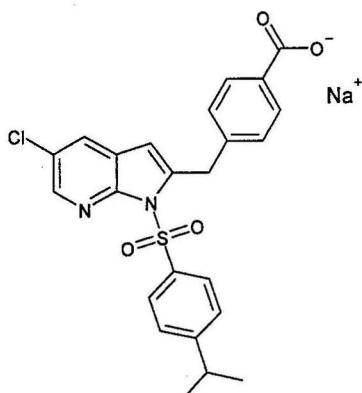


- 15 Se preparó una solución de 160 mg (0,30 mM) de ácido 5-[hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metil]-tiofen-2-carboxílico (ejemplo 32) en 10mL de DCM. Se agregaron 238,55 μ l de (n-Bu)₃N (1,0 mM), luego, el medio se agitó 5 minutos. Se evaporaron el solvente y el exceso de reactivo. El sólido amorfó obtenido se volvió a disolver en 10 mL de DCM. Esta solución se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de argón. Se agregaron 238,75 μ l de DAST (1,78 mM) por goteo. El medio se agitó una hora a -78 °C, luego, se dejó que vuelva a temperatura ambiente, y se lo agitó nuevamente 1 hora. Se agregaron 100 mL de solución de carbonato de sodio, luego, 40 mL de solución de HCl de 10 M, y se extrajo con 100 mL de DCM, luego, dos veces con 50 mL. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se reunieron, y se evaporó el solvente. El residuo de evaporación se purificó por chromatografía líquida LC-MS semipreparativa (sobre columna SunFire® C18) y se procedió a la elución con una mezcla agua/acetonitrilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido marrón (19,85 mg, rendimiento = 11%).
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 8,75 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,30 (d, 1H), 3,46 (s amplio, 4H), 1,18 (m, 15H).
- 25

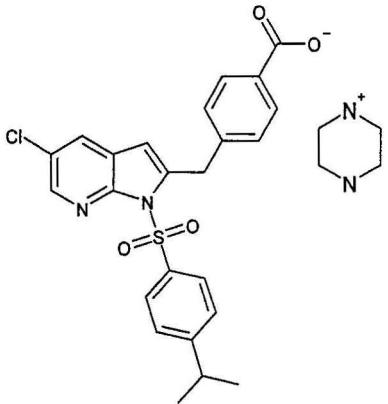
30

Ejemplo 34: ácido 5-{1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxílico

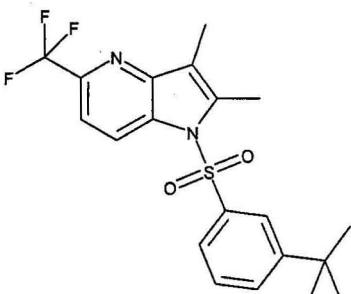
- 5 Se preparó una solución de 110,00 mg (0,20 mM) de ácido 5-{hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ill]-metil}-tiofen-2-carboxílico (ejemplo 32) en 5 mL de acetonitrilo y de 5 mL de agua. Se agregaron 260,95 mg (1,84 mM) de hidrogenofosfato de sodio. La mezcla se agitó 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 110,83 mg de clorito de sodio (1,22 mM), 0,24 mL (13,0 g/l; 0,04 mM) de una solución de hipoclorito de sodio y 3,19 mg de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil, (0,02 mM). La mezcla se agitó 5 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 25 mL de tiosulfato al 10%, 50 mL de agua y 25 mL de HCl M, luego, se extrajo cuatro veces con 50 mL de DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se reunieron, y se evaporó el solvente. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía líquida LC-MS semipreparativa (sobre columna SunFire® C18) y se procedió a la elución con una mezcla agua/acetonitrilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco. Se obtuvo el producto esperado en el título en forma de un sólido blanco (12 mg, rendimiento = 11%). F = 108 °C.
- 10
- 15

Ejemplo 35: sal de sodio del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-ill] metil]-benzoico

- 20 Se preparó una solución de 50 mg (0,11 mM) de ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-ill]metil]-benzoico (ejemplo 31) en 2,5 mL de THF. Se agregaron 0,21 mL de hidróxido de sodio (0,50 mol/l ; 0,11 mM). El medio de reacción se agitó una noche a temperatura ambiente, luego, se evaporó al vacío para obtener 31 mg de sal de sodio en forma de un sólido blanco (rendimiento = 63%). F = 218 °C.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,15 (d, 6H).

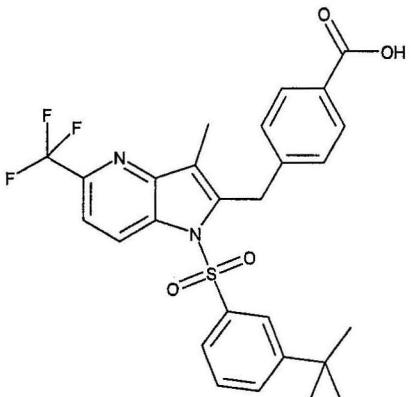
Ejemplo 36: sal de piperazina del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil]benzoico

- 5 Se preparó una solución de 46,20 mg (0,10 mM) de ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil]benzoico (ejemplo 31) en 4 mL de THF. Se agregaron 8,49 mg de piperazina (0,10 mM). El medio de reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente, luego, se evaporó al vacío para obtener 40 mg de sal de piperazina en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80 %). F = 105 °C.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (s, 8H), 1,14 (d, 6H).

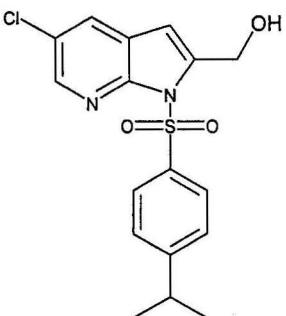
Preparación 23: 1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-2,3-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

15

- 20 Se preparó una solución de 242,14 mg (0,50 mM) del compuesto de la preparación 1 en 10 mL de DMF. Se agregaron 11,22 mg (0,04 mM) de acetato de paladio, 21,20 mg (0,50 mM) de cloruro de litio anhídrico, 345,51 mg (2,50 mM) de carbonato de potasio, luego, 135,23 mg (2,5 mM) de 2-butina. El medio se irradió por microondas 30 minutos a 100 °C. Se agregaron 100 mL de agua. Se extrajo mediante cuatro veces 100 mL de DCM, luego, mediante cuatro veces 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio. El medio se concentró bajo presión reducida, y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 95/5 (v/v). Se obtuvieron 220 mg del producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 91,5%).
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ = 8,66 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (dt, 1H), 7,53 (t, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

Ejemplo 37: ácido 4-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metil-benzoico

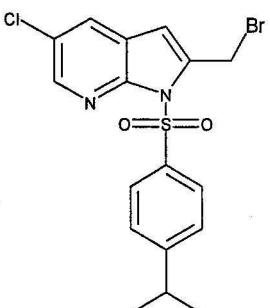
- 5 Se preparó una solución de 310,0 mg (0,76 mM) de 1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-2,3-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (preparación 23) en 5 mL de tetracloruro de carbono. Se agregaron 180,0 mg (1,01 mM) de N-bromosuccinimida (NBS), luego, el medio se llevó a reflujo. Se agregaron entonces 12,40 mg (0,08 mM) de azobisisobutiro-nitrilo (AIBN), luego, el medio se agitó a reflujo 24 horas. Se observó un porcentaje de conversión del 50%. Se agregaron nuevamente 200,00 mg (1,12 mM) de NBS, luego, 24,8 mg (0,16 mM) de AIBN, y se continuó la agitación a reflujo 24 horas. Se agregaron 25 mL de DCM al medio, y se evaporaron los solventes. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, con la ayuda de un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 95/5 (v/v), para obtener 435 mg de 2-bromometil-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenil-sulfonil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido naranja (pureza = 58%).
- 10 15 Se preparó una solución de 200,0 mg (0,41 mM) del compuesto precedente en una mezcla en 10 mL de dimetiléter (DME) y de 2 mL de agua. Se agregaron 33,38 mg (0,04 mM) del complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro diclorometano, 101,73 mg (0,61 mM) de ácido 4-carboxifenilborónico y 399,50 mg (1,23 mM) de carbonato de cesio. El medio se agitó dos horas a reflujo. Se agregaron 100 mL de agua, 10 mL de HCl M, y se extrajo mediante cuatro veces 100 mL de DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente. El residuo de evaporación se purificó por cromatografía líquida LC-MS semipreparativa (sobre columna SunFire® C18) y se procedió a la elución con una mezcla agua/acetonitrilo/TFA. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco. Se obtuvo el producto esperado en forma de un sólido beige (20 mg, rendimiento = 9,6%).
- 20 25 **Preparación 24: [1-(4-(1,1-metiletil)fenilsulfonil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanol**



- 30 Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 2, a partir del compuesto de la preparación 21 y de propin-2-ol-1 (rendimiento = 78%). F = 140 °C.

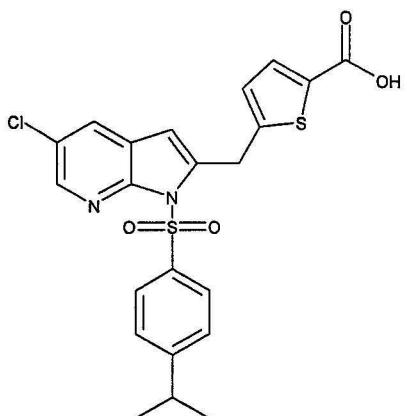
Preparación 25: 2-bromometil-[1-(4-(1,1-metiletil)fenil-sulfonil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

5



10

Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido blanco, a partir del compuesto de la preparación 24, siguiendo el modo operatorio descripto en la preparación 3 (rendimiento = 65%). F = 138 °C.

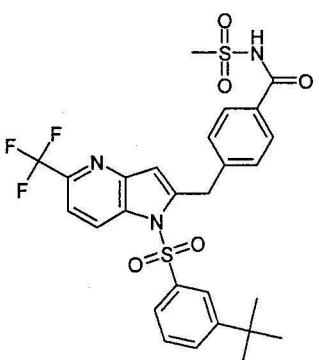
Ejemplo 38: ácido 5-[1-[4-(1,1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico

15

Se obtuvo ese compuesto en forma de un sólido beige, siguiendo el modo operatorio descripto en el ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 25 y de ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofencarboxílico (rendimiento = 3%). F = 210-243 °C.

Ejemplo 39: N-(4-[1-(3-terc-butil-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoyl)-metano-sulfonamida

20



5 Se preparó una solución de 240 mg (0,46 mM) del compuesto del ejemplo 22 en 12 mL de diclorometano. Se agregaron 89,07 mg (0,46 mM) de carbodiimida de 1-etyl-3-(3-dimetilamino-propil) (EDCI), 56,76 mg (0,46 mM) de 4-dimetilaminopiridina, y 88,839 mg (0,93 mM) de metanosulfonamida. El medio de reacción se agitó 20 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se lo concentró bajo presión reducida, y el residuo de evaporación se purificó por chromatografía líquida preparativa (LC-MS) y se procedió a la elución con una mezcla H₂O/CH₃CN/ 0,1% TFA. Las fracciones que contienen el producto esperado se reunieron y concentraron a seco bajo presión reducida, para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco (rendimiento: 39 %). F = 95 °C.

10 **Actividad farmacológica**

15 Los compuestos de la invención fueron sometidos a pruebas biológicas de forma de evaluar su potencial para tratar o prevenir algunas patologías neurodegenerativas.

20 Se midió, por medio de una prueba *in vitro*, la aptitud de los compuestos de acuerdo con la invención para comportarse como activadores de los heterodímeros formados por el receptor nuclear NURR-1 y los receptores nucleares RXR.

25 Se utilizó como prueba de selección (*screening*) primaria, una prueba de transactivación. Fueron cotransfectadas células Cos-7 con un plásmido que expresa una quimera del receptor humano NURR-1-Gal4, un plásmido que expresa el receptor humano RXR (receptor RXR α o RXR γ) y un plásmido reportero 5Gal4pGL3-TK-Luc. Las transfecciones se realizaron con la ayuda de un agente químico (Jet PEI).

30 Las células transfectadas se distribuyeron en placas de 384 cavidades y se dejaron en reposo durante 24 horas.

35 Al cabo de 24 horas, se cambió el medio de cultivo. Se agregaron los productos por probar (concentración final comprendida entre 10⁻⁴ y 3.10⁻¹⁰ M) en el medio de cultivo. Después de una noche de incubación, se midió la expresión de luciferasa después de la adición de «SteadyGlo» de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega).

40 Se utilizó como referencia ácido 4-[[6-metil-2-fenil-5-(2-propenil)-4-pirimidinil]amino]-benzoico (denominado XCT0135908, descripto por Wallen-Mackenzie et al. 2003, *Genes & Development* 17: 3036-3047) a 2.10⁻⁵ M (agonista RXR).

45 Los niveles de inducción se calcularon en relación con la actividad basal de cada heterodímero. Los resultados se expresaron en porcentaje del nivel de inducción, con respecto al nivel de inducción obtenido con la referencia (el nivel de inducción de la referencia es arbitrariamente igual al 100%).

50 A título de ejemplo, entre los compuestos de acuerdo con la invención, se obtienen los resultados siguientes expresados en porcentaje, con respecto a un compuesto de referencia activador NURR-1/RXR (XCT0135908):

Ejemplo	hNurr1_RXR□FL		hNurr1_RXR□FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef (%)	EC ₅₀ (nM)	Ef (%)
1	73	64	25	67
2	100	86	52	70
4	-	-	35	104
5	-	-	2344	94
6	-	-	17	137
7	-	-	11	119
8	1514	72	1023	103
10	576	82	337	68
12	761	75	310	81
14	771	54	541	64

Ejemplo	hNurr1_RXR□FL		hNurr1_RXR□FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef (%)	EC ₅₀ (nM)	Ef (%)
16	1052	53	575	68
18	495	69	194	62
20	1189	27	731	42
22	93	68	42	92
25	nc	52	nc	57
28	803	51	634	66
31	1346	48	713	63
32	-	-	288	84
33	-	-	1820	92
34	-	-	1000	31
35	-	-	481	61
36	-	-	361	71
37	-	-	146	67
38	-	-	295	80
39	-	-	269	51

- : no probado
 nc: no calculable
 Ef: eficacia en % con respecto a la referencia XCT0135908

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un porcentaje de inducción que llega al 137% (NURR1/RXR α) y 86% (NURR1/RXR γ □□) y EC₅₀ que llegan a 11 nM (NURR1/RYR α) y 73 nM (NURR1/ RXR γ □□)

- 5 Esos resultados in vitro muestran que los compuestos de la invención son capaces de modificar los mecanismos de la enfermedad sobre ciertos modelos celulares, y detener el proceso degenerativo, generando agentes neuroprotectores que permiten luchar contra la muerte celular de las neuronas dopamínergicas. Por lo tanto, confirman el interés de esos compuestos para su utilización como principios activos de medicamentos destinados a la prevención y/o al tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, y más particularmente, de la enfermedad de Parkinson.
- 10 La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 De acuerdo con otro aspecto, la presente solicitud tiene como objeto cubrir la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades en las cuales está implicado el receptor NURR-1, en especial, las enfermedades neurodegenerativas, y más particularmente, la enfermedad de Parkinson.
- 20 De acuerdo con otro aspecto, la presente solicitud tiene como objeto cubrir un método de prevención y/o de tratamiento de las enfermedades en las cuales está implicado el receptor NURR-1, en especial, en las enfermedades neurodegenerativas, y más particularmente, en la enfermedad de Parkinson, que consiste en administrar a un paciente que lo requiera una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas conformes a la invención pueden prepararse de forma clásica, con la ayuda de excipientes farmacéuticamente aceptables, con el objeto de obtener formas administrables por vía parenteral o, preferentemente, por vía oral, por ejemplo, comprimidos o cápsulas de gelatina.

- 5 En el caso de formas inyectables, se utilizarán ventajosamente los compuestos de fórmula (I) en forma de sales solubles en un medio acuoso. Tal como se ha indicado precedentemente, las sales están formadas, preferentemente, por un compuesto de fórmula (I) y una base no tóxica farmacéuticamente aceptable. La formulación puede ser, o bien, una solución del compuesto en un medio acuoso isotónico en presencia de excipientes solubles, o bien, un liofilizado del compuesto al cual se agrega el solvente de dilución de forma extemporánea. Esas preparaciones podrán ser inyectadas en forma de perfusión o en bolo, en función de las necesidades del paciente.

De forma práctica, en caso de administración del compuesto por vía parenteral, la posología diaria en el hombre estará comprendida, preferentemente, entre 2 y 250 mg.

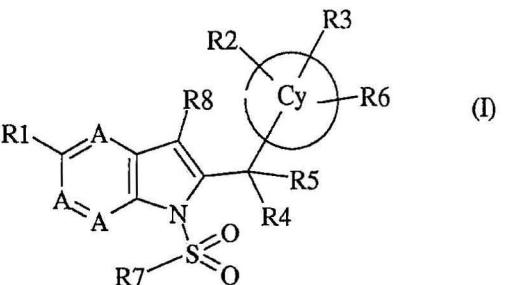
- 10 15 Las preparaciones administrables por vía oral se presentarán, preferentemente, en forma de una cápsula de gelatina de un comprimido que contenga el compuesto de la invención triturado finamente o mejor, micronizado, y mezclado con excipientes conocidos por el hombre de oficio tales como, por ejemplo, lactosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.
- 20 25 A título de ejemplo, se ha granulado una mezcla constituida por 500 g del compuesto del ejemplo 2 finamente triturado, 500 g de almidón pregelatinizado, 1250 g de lactosa, 15 g de laurilsulfato de sodio y 235 g e polivinilpirrolidona. Esa mezcla granulada se ha agregado luego a 20 g de estearato de magnesio y 80 g de celulosa microcristalina, y la mezcla obtenida se ha repartido después de la trituración y tamizado, en cápsulas de gelatina de 260 mg. De esta forma, se han obtenido cápsulas de gelatina que contienen, cada una, 50 mg de principio activo.

De forma práctica, en caso de administración del compuesto por vía oral, la posología diaria en el hombre estará comprendida, preferentemente, entre 5 y 500 mg. A dicho efecto, se podrán utilizar dosis unitarias que comprenden de 5 a 250 mg de principio activo, preferentemente, dosis unitarias que comprenden de 5 a 100 mg de principio activo.

□

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 en la cual:

uno de los grupos A representa un átomo de nitrógeno y los otros grupos A representan un átomo de carbono; Cy representa un fenilo o un núcleo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones;

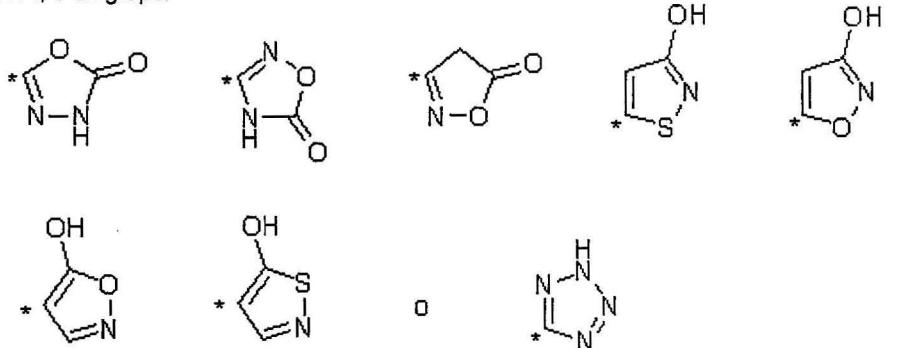
10 R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), eventualmente, total o parcialmente halogenado, o un grupo alcoxi(C₁-C₄);

R2 y R3 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo hidroxi, o un grupo alcoxi(C₁-C₄);

15 R4 y R5 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo hidroxi;

o R4 y R5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo etileno (C=CH₂) o un grupo carbonilo (C=O);

20 R6 representa un grupo -COOR₉ o un grupo -SO₂NHR₁₀, -CONHNHCOOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃ o -CONHSO₂R₁₄, o un grupo



25 R7 representa un fenilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un núcleo heteroaromático que tiene de 6 a 10 eslabones, eventualmente, sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄);

R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un átomo de halógeno;

R9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

30 R10, R11, R12, R13 y R14 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I);
a excepción de los compuestos siguientes:

35 ácido 2-(1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-yl-carbonil)-benzoico;
N,N-diethyl-4-[hidroxi-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-2-metoxi-3-piridincarboxamida;
N,N-diethyl-2-metoxi-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]carbonil]-3-piridincarboxamida;
N,N-diethyl-4-[1-hidroxi-1-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]etil]-2-metoxi-3-piridincarboxamida.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R8 representa un átomo de hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

Cy representa un fenilo o un núcleo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) eventualmente, total o parcialmente halogenado;

R2 y R3 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R4 y R5 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R4 y R5 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo:

o R4 y R5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo (C=O):

R6 representa un grupo $=\text{COOR}'$:

R5 representa un grupo -COOR9, R7 representa un fenilo eventualmente sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄).

R7 representa un iono eventualmente R8 representa un átomo de hidrógeno:

R8 representa un átomo de hidrógeno;
R9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4);

R9 representa un atomo de hidrogeno o un grupo alquilo(C1-9) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 15 4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual Cy representa un fenilo, tienilo, tiazolilo, furanilo o piridilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

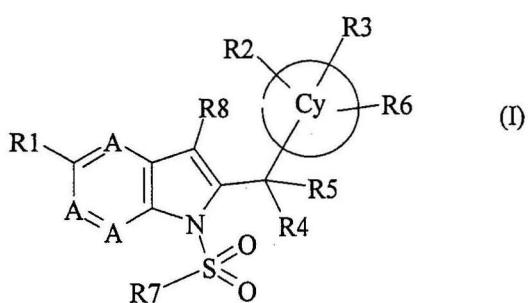
- 20 5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R2 y R3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- c. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R4 y R5 representan, cada uno, un atomo de hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 25 7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido entre:
ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-benzoico,
ácido 2-cloro-4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-furan-3-carboxílico,
ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-piridin-3-carboxílico,
ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-fluoro-benzoico,
ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico,
4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[Hidroxi-1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
4-[1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[Hidroxi-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
4-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
4-[Hidroxi-[5-cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
4-[5-Cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,

ácido 5-{hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metil}-tiofen-2-carboxílico,
 5-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-fluorometil]-N,N-diethyl-2-tiofencarboxamida,
 ácido 5-{1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carbonil}-tiofen-2-carboxílico,
 sal del sodio del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil) fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 sal de piperazina del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il] metil]-benzoico,
 ácido 4-[[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 ácido 5-[1-[4-(1,1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 N-{4-[1-(3-terc-butil-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoil}-
 metanosulfonamida;
 o las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos.

8. Compuesto de fórmula (I):



en la cual:

uno de los grupos A representa un átomo de nitrógeno y los otros grupos A representan un átomo de carbono;

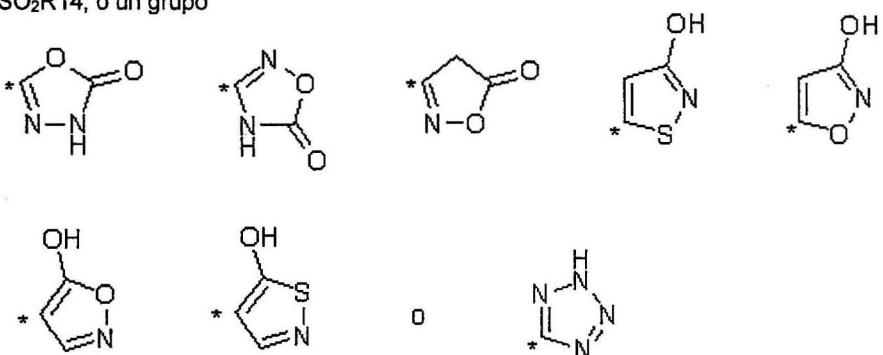
Cy representa un fenilo o un núcleo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones;

20 R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), eventualmente, total o parcialmente halogenado, o un grupo alcoxi(C₁-C₄);

R2 y R3 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un grupo hidroxi, o un grupo alcoxi(C1-C4);

25 R4 y R5 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo hidroxi;

o R4 y R5 forman junto con el atomo de carbono al que estan unidos un grupo etileno ($C=C\text{H}_2$) o un grupo carbonilo ($C=O$); R6 representa un grupo $-\text{COOR9}$ o un grupo $-\text{SO}_2\text{NHR10}$, $-\text{CONHNHCOOR11}$, $-\text{CONR12R13}$ o $-\text{CONHSO}_2\text{R14}$, o un grupo



30 R7 representa un fenilo, eventualmente sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un n\'cleo heteroarom\'tico que tiene un grupo alquilo(C₁-C₄) en la posici\'n 5.

tiene de 6 a 10 eslabones, eventualmente, sustituido por un grupo alquilo(C₁-C₄); P2 representa un éster de hidropero, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un éster de halógeno;

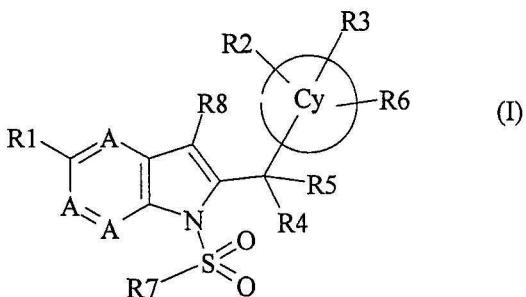
R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o R9 representa un étamo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

R9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄); R10, R11, R12, R13 y R14 representan, cada uno, independientemente del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

grupu alquilo(C₁-C₄);

para su utilización como sustancia terapéuticamente activa.

9. Compuesto de fórmula (I):



5 en la cual A, Cy, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son tal como se los ha definido en la reivindicación 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

10 10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, elegido entre:

15 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-furan-3-carboxílico,
 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-piridin -3-
 carboxílico,
 20 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-2-fluoro-benzoico,
 ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico,
 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 25 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-
 benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]- benzoico,
 30 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 35 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-
 benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il) sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]- benzoico,
 40 4-[1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-[Hidroxi-1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 4-[1-(3-(1-metiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 45 4-[Hidroxi-1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-tri-fluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de
 metilo,
 4-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(tri-fluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,
 4-[Hidroxi-5-cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 4-[5-Cloro-1-(4-(1-metiletil)fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoato de metilo,
 50 ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,

de

ácido 5-{(hidroxi-[1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metil}-tiofen-2-carboxílico,

5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfoni]-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-fluorometil]-N,N-dietyl-2-tiofencarboxamida,

5 ácido 5-{1-(3-(1,1-dimetiletil)fenilsulfonil)-5-trifluorometil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carbonil}-tiofen-2-carboxílico, sal de sodio del ácido 4-[5-cloro-1-[4-(1-metiletil) fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,

sal de piperazina del ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il] metil]-benzoico, ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil]-benzoico,

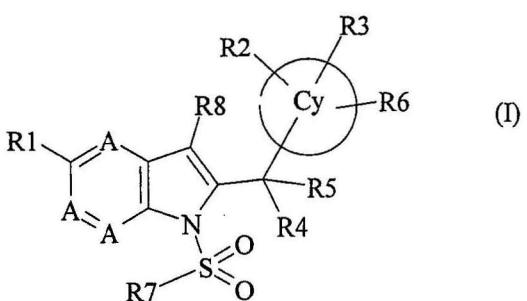
ácido 5-[[1-[[4-(1,1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]pirrol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico, N-[4-(1,1-metiletil)fenil]-5-((4-(1,1-metiletil)fenil)sulfonil)-5-(4-(1,1-metiletil)benzoyl)-metano

N-[4-(1-(3-tert-butyl-bencenosulfonil)-5-trifluoromethyl-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ylmethyl]-benzoyl]-methanesulfonamide

o las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos.

12. Composición farmacéutica que comprende, como sustancia activa, un compuesto de fórmula (I):

15



en la cual A, Cy, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son tal como se han definido en la reivindicación 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;