

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 282**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 11787778 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2646437**

54 Título: **Compuestos de 6-(piridinilmetoxi)-pirrolopiridina 3-sustituidos**

30 Prioridad:

**02.12.2010 EP 10382325**

**04.02.2011 US 201161439438 P**

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

**24.11.2014**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**LAMAS-PETEIRA, CARLOS;**  
**RICHARDS, SIMON, JAMES;**  
**SAPMAZ, SELMA y**  
**WALTER, MAGNUS, WILHELM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 523 282 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

Compuestos de 6-(piridinilmetoxi)-pirrolopiridina 3-sustituidos

La invención proporciona ciertos compuestos de 6-(piridinilmetoxi)-pirrolopiridina 3-sustituidos, particularmente ciertos compuestos de 3-oxopiperazinil-6-(piridinilmetoxi)-pirrolopiridina, composiciones farmacéuticas de los mismos, procedimientos de uso de los mismos, y procedimientos para preparar los mismos.

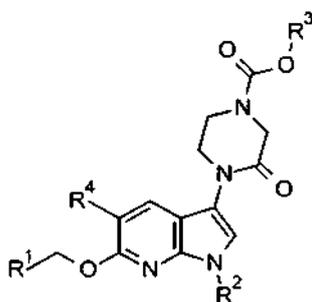
El L-glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central y se denomina aminoácido excitatorio. Los receptores de glutamato están compuestos por dos subtipos principales: los receptores ionotrópicos de canales iónicos abiertos por ligando, y los receptores metabotrópicos transmembrana de siete dominios acoplados a proteína G (mGluR). La familia metabotrópica comprende ocho miembros y está subdividida en tres grupos en base a la similitud de secuencia, transducción de señal, y farmacología. Los receptores del Grupo I (mGluR<sub>1</sub> y mGluR<sub>5</sub>, y sus variantes de empalme) se acoplan positivamente a la hidrólisis de fosfato de inositol y a la generación de una señal de calcio intracelular. Los receptores del Grupo II (mGluR<sub>2</sub> y mGluR<sub>3</sub>) y los receptores del Grupo III (mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>6</sub>, mGluR<sub>7</sub>, y mGluR<sub>8</sub>) se acoplan negativamente a adenilil ciclasa y regulan los niveles de AMP cíclico por inhibición directa de la actividad de adenilil ciclasa. Los subtipos de los receptores de mGlu tienen patrones de expresión únicos en el sistema nervioso central, que se pueden usar como diana para agentes nuevos y selectivos. Véase, por ejemplo, Slassi, A. y col., *Current Topics in Medicinal Chemistry* (2005), 5, 897-911, en el que se describen antagonistas de mGluR<sub>5</sub> como agentes antiparkinsonianos útiles en modelos animales de enfermedad de Parkinson. Además, se cree que los antagonistas de mGluR<sub>5</sub> son útiles en modelos de ansiedad, síndrome X frágil, dependencia y abstinencia de sustancias incluyendo autoadministración de alcohol, así como en modelos de dolor inflamatorio y neuropático.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos US 2009/0197881 desvela ciertos compuestos derivados de azaindol como antagonistas del receptor de prostaglandina DP, y desvela además los compuestos como útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas incluyendo asma.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos de los receptores metabotrópicos del Grupo I, particularmente del receptor mGluR<sub>5</sub> (mGluR<sub>5</sub>), especialmente con respecto a la selectividad sobre mGluR<sub>2</sub>, mGluR<sub>3</sub> y mGluR<sub>4</sub>. Sorprendentemente, dentro de los receptores metabotrópicos del Grupo I, los compuestos de la presente invención son selectivos para mGluR<sub>5</sub> con respecto a mGluR<sub>1</sub>. Se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con receptores mGluR<sub>5</sub>, tales como enfermedad de Parkinson, dolor, dependencia y abstinencia de sustancias, ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, depresión incluyendo trastornos depresivos mayores, así como ansiedad comórbida con depresión (trastorno mixto de ansiedad y depresión) incluyendo trastorno de ansiedad generalizada comórbida con trastorno depresivo mayor.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que son antagonistas de mGluR<sub>5</sub> y, como tales, se cree que son útiles en el tratamiento de los trastornos analizados anteriormente. Tales compuestos nuevos podrían abordar la necesidad de tratamientos seguros y eficaces de afecciones asociadas con los receptores anteriores sin que acompañen efectos secundarios.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

en la que

- R<sup>1</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre flúor, metilo o metoxi;
- R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo;
- R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, 2-fluoroetilo, 2-metoxietilo, o ciclobutilo; y
- R<sup>4</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente

aceptable. En una realización particular, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos distintos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

- 5 Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- 10 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión.

Además, se desvela un procedimiento para tratar enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, *n*-propilo y *i*-propilo.

Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que,

- 20 R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 5-fluoro-2-piridinilo, 5-metil-2-piridinilo, 5-metoxi-2-piridinilo, 3-metil-2-piridinilo o 6-metil-2-piridinilo;  
 R<sup>2</sup> es metilo, etilo o ciclopropilo;  
 R<sup>3</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-fluoroetilo, 2-metoxietilo, o ciclobutilo; y  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 5-fluoro-2-piridinilo, 5-metil-2-piridinilo, 5-metoxi-2-piridinilo, 3-metil-2-piridinilo o 6-metil-2-piridinilo.

- 25 Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>2</sup> es metilo, etilo o ciclopropilo.

Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>3</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-fluoroetilo, 2-metoxietilo, o ciclobutilo.

- 30 Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>1</sup> es 2-piridinilo.

Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>2</sup> es metilo.

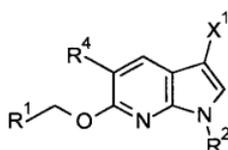
- 35 Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>3</sup> es etilo.

Un compuesto particular de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es uno en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

Un compuesto particular de fórmula I es 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

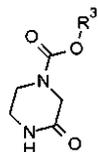
- 40 Otra realización de la presente invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II en la que X<sup>1</sup> es un grupo halo



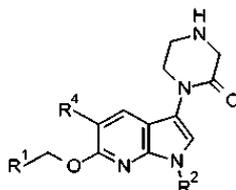
II

con un 3-oxopiperazin-1-carboxilato de R<sup>3</sup> de fórmula:



o alternativamente

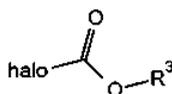
B) acilar un compuesto de fórmula III;



III

5

con un R<sup>3</sup>-carbonohalógeno de fórmula:



10

en el que posteriormente, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros. Aunque se contemplan dentro de la presente invención todos los enantiómeros, diastereómeros, y en las mezclas de los mismos, las realizaciones preferentes son diastereómeros individuales, y las realizaciones más preferentes son enantiómeros individuales.

15

Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como formas tautoméricas. Cuando existen formas tautoméricas, se contemplan en la presente invención cada forma y las mezclas de las mismas.

20

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido que existen junto con la parte básica de un compuesto de fórmula I. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nueva York, 2002, que conocen los expertos en la materia.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invención. Estas pueden servir como compuestos intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

25

Se espera que un compuesto de la invención sea útil siempre que se indique el antagonismo del receptor mGluR<sub>5</sub>. En otra realización, se espera que un compuesto de la presente invención sea útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y trastornos asociados con la enfermedad de Parkinson. En particular, se espera que un compuesto de la invención sea útil para el tratamiento de disquinesia incluyendo disquinesia inducida por levodopa (L-dopa) en enfermedad de Parkinson (PD-LID).

30

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero e incluye un ser humano. Un ser humano es un paciente preferente.

35

También se reconoce que un experto en la materia puede influir en la enfermedad de Parkinson por tratamiento de un paciente que presenta síntomas actualmente con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. Por lo tanto, se pretende que los términos "tratamiento" y "tratar" se refieran a todos los procedimientos en los que existe una ralentización, interrupción, detención, control, o finalización del desarrollo de un trastorno existente y/o los síntomas del mismo, pero no implica necesariamente la eliminación total de todos los síntomas.

También se debe reconocer que un experto en la materia puede influir en la enfermedad de Parkinson por tratamiento de un paciente con riesgo de síntomas futuros con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I y se

pretende incluir el tratamiento profiláctico del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, la dosificación que es eficaz para tratar el trastorno, tal como la enfermedad de Parkinson, que se describe en el presente documento. El especialista en diagnóstico asistente, como experto en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad eficaz usando técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de fórmula I, el especialista en diagnóstico asistente considera numerosos factores, que incluyen, pero no se limitan a, el compuesto de fórmula I que se va a administrar; la administración conjunta de otros agentes, si se usaran; la especie de mamífero; su tamaño, edad, y estado general de salud; el grado de implicación o la gravedad del trastorno, tal como la enfermedad de Parkinson; la respuesta del paciente individual; la vía de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

Un compuesto de fórmula I se puede usar en combinación con otros fármacos distintos que se usan en el tratamiento/prevenición/supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de fórmula I incluyendo enfermedad de Parkinson. Tal fármaco o fármacos distintos se pueden administrar mediante una vía y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, es preferente una forma farmacéutica de dosificación unitaria que contiene tales fármacos distintos además del compuesto de fórmula I. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más principios activos distintos, además del compuesto de fórmula I. Ejemplos de principios activos distintos eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que se pueden combinar con un compuesto de fórmula I, administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

- (a) precursores de dopamina tales como levodopa; melevodopa, y etilevodopa;
- (b) agonistas de dopamina incluyendo pramipexol, ropinorol, apomorfina, rotigotina, bromocriptina, cabergolina, y pergolida;
- (c) inhibidores de monamina oxidasa B (MAO B) tales como selegilina y rasagilina;
- (d) inhibidores de catecol O-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona y entacapona;
- (e) agentes anticolinérgicos incluyendo benzotropina, trihexifenidilo, prociclidina, y biperideno;
- (f) fármacos bloqueantes de glutamato (NMDA) tales como amantadina;
- (g) antagonistas de adenosina A2a tales como istradefilina y preladenant;
- (h) antagonistas de 5-HT1a tales como piclozotán y pardoprunox; o
- (i) antagonistas de alfa 2 tales como atipamezol y fipamezol.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, determinándose la proporción y la naturaleza de los mismos mediante la solubilidad y propiedades químicas, incluyendo la estabilidad, del compuesto seleccionado, la vía de administración seleccionada, y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la presente invención, aunque eficaces por sí mismos, se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, por conveniencia de cristalización, aumento de solubilidad, y similares.

Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los expertos en la materia de la preparación de formulaciones pueden seleccionar fácilmente la forma apropiada y la vía de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o la afección que se va a tratar, el estadio del trastorno o la afección, y otras circunstancias pertinentes (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, Editor, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Ensayos funcionales *in vitro* de mGluR<sub>5</sub> y mGluR<sub>1</sub> humanos

La activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que están acoplados a proteínas Gq resulta en un cambio en la concentración de calcio intracelular. Esta respuesta funcional se puede medir en un ensayo cinético usando colorantes sensibles al calcio y un lector de placas con formación de imagen fluorescente que usa una técnica estándar conocida como FLIPR (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA).

La preparación de líneas celulares estables y las técnicas de ensayo se adaptaron de Kingston, A. E., y col. (1995) Neuropharmacology 34: 887-894. En resumen, se transfectan líneas celulares clonales que expresan receptores mGlu5 $\alpha$  y mGlu1 $\alpha$  humanos recombinantes en células AV-12 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) que contienen el transportador de glutamato EAAT1 de rata. Las células se hacen crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con un 5 % de suero bovino fetal, L-glutamina 1 mM, piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico), 0,75 mg/ml de geneticina, y 0,3 mg/ml de higromicina B a 37 °C en una incubadora con un 95 % de humedad relativa y un 5 % de

CO<sub>2</sub>. Los cultivos confluentes se fraccionan cada dos semanas.

Para los ensayos funcionales, se siembran las células en medio de crecimiento que carecía de antibióticos de selección con una densidad de 65K por pocillo en microplacas de 96 pocillos de fondo negro/transparente revestidas con poli-D-lisina y se incuban durante 18-20 horas antes del experimento. Después de retirar el medio, las células se cargan con colorante Fluo-3 (Invitrogen) 8 μM en tampón de ensayo que consiste en solución salina equilibrada de Hanks (Invitrogen) complementada con HEPES 20 mM durante 1,5 h a 25 °C. Los compuestos se diluyen en serie en DMSO y a continuación se diluyen una vez en tampón de ensayo; la concentración final en DMSO en el ensayo es un 0,625 %. Se realiza un ensayo FLIPR de adición individual que genera una curva de respuesta a dosis de 11 puntos para el glutamato agonista antes de cada experimento para estimar la cantidad necesaria de agonista para inducir una respuesta CE<sub>90</sub>. Los efectos antagonistas de los compuestos se cuantifican en el instrumento FLIPR en curvas de dosis de 10 puntos por comparación de las respuestas fluorescentes de pico con el glutamato agonista en presencia y ausencia del compuesto. Específicamente, el efecto del compuesto se mide como las alturas de pico máxima menos mínima en unidades fluorescentes relativas corregidas con la fluorescencia basal que se mide en ausencia de glutamato. Todos los datos se calculan como valores de CI<sub>50</sub> relativos usando un programa de ajuste de curva logística de cuatro parámetros (ActivityBase® v5.3.1.22).

En el ensayo anterior, los compuestos que se muestran como ejemplo en el presente documento exhiben un valor de CI<sub>50</sub> de menos de 750 nM para mGluR<sub>5</sub> humano. Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor de CI<sub>50</sub> de 184 nM medido para mGluR<sub>5</sub> humano. Esto demuestra que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son potentes antagonistas de mGluR<sub>5</sub>.

Se han evaluado ciertos compuestos de los ejemplos para mGluR<sub>1</sub> humano. En el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos 1-6, 8, 11, 20 y 22-28 exhibieron un valor de CI<sub>50</sub> mayor de 6000 nM para mGluR<sub>1</sub> humano. Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor de CI<sub>50</sub> mayor de 12.500 nM medido para mGluR<sub>1</sub> humano. Esto demuestra que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son antagonistas selectivos de mGluR<sub>5</sub> con respecto a mGluR<sub>1</sub>.

Los efectos antiparkinsonianos de los compuestos de la invención se pueden determinar usando procedimientos bien conocidos en la técnica tales como modelos animales de actividad locomotora. Por ejemplo, los compuestos de la invención muestran efectos en la actividad locomotora basal (habituada) y en aquiesia inducida por reserpina en ratones macho 6J C57/negros.

Actividad locomotora basal (habituada)

La actividad locomotora se mide usando un sistema automatizado para seguir el movimiento en ratones. Los ratones se colocan en cámaras y se deja que se habitúen a las cámaras durante 30 minutos. Durante este tiempo muestran locomoción reducida a lo largo del tiempo. Después de la administración del compuesto la invención, el movimiento del animal se devuelve a los niveles previos a la habituación.

Más específicamente, se sitúan cajas de actividad locomotora [escenarios transparentes de 40 x 40 x 40 cm] en grupos de 4 colocadas sobre mesas infrarrojas y se realiza el ensayo en la oscuridad. Se registra la actividad locomotora y se mide usando seguimiento de video por infrarrojos. La actividad locomotora se registra entre las 8:30 y las 17:00 horas. En algunos ejemplos, la actividad locomotora se mide usando campos abiertos que usan las interrupciones de rayos infrarrojos como medida del movimiento.

Los ratones se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento. Cada ratón se coloca individualmente en una de las cajas de actividad locomotora. Se registra la distancia recorrida (cm) durante 5 minutos para cada ratón. Se evalúa el comportamiento exploratorio durante los siguientes 30 minutos. Después de 30 minutos se detiene el registro y los ratones se dosifican p.o. con el compuesto de ensayo o el vehículo con un volumen de 10 ml/kg. Una vez se han dosificado todos los ratones, se inicia el registro de la actividad locomotora durante un periodo adicional de 120 minutos para evaluar el efecto del tratamiento en la actividad locomotora habituada. Los datos se transfieren desde el software/ordenadores a hojas de cálculo para análisis adicional. El análisis estadístico se realiza usando Statistica 8.0. Se calcula el ANOVA de una vía de la distancia recorrida TOTAL, con el grupo de tratamiento como factor intermedio. Si se observa un efecto de tratamiento significativo (p ≤ 0,05), a continuación se realiza un análisis posterior, mediante ensayo de Dunnett o LSD de Fisher.

En el ensayo anterior, los siguientes compuestos de Ejemplo facilitan el movimiento de los ratones de una forma que responde a la dosis. Esto demuestra que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son eficaces en un modelo *in vivo* de enfermedad de Parkinson.

Compuesto de ensayo	Actividad locomotora basal (distancia media recorrida (cm) en 120 min)
Ejemplo 1	
vehículo	3886

(continuación)

Compuesto de ensayo	Actividad locomotora basal (distancia media recorrida (cm) en 120 min)
Ejemplo 1	
1 mg/kg	12147 **
3 mg/kg	15980 ***
10 mg/kg	25109 ***
Ejemplo 3	
vehículo	8525,0
3 mg/kg	28458,8 ***
10 mg/kg	39857,5 ***
Ejemplo 4	
vehículo	15729,4
3 mg/kg	30715,2 **
10 mg/kg	39935,6 ***
Ejemplo 27	
vehículo	15729,4
3 mg/kg	35290,1 ***
10 mg/kg	36889,1 ***
Ejemplo 28	
vehículo	12886,3
3 mg/kg	25074,1 *
10 mg/kg	32866,2 ***
Ejemplo 23	
vehículo	8525,0
3 mg/kg	21628,2 **
10 mg/kg	31070,8 ***
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 comparado con el vehículo	

Inversión de aquinesia inducida por reserpina

5 La reserpina es un agente que reduce las catecolaminas (reduce la dopamina y la noradrenalina) y 18-24 horas después del tratamiento los ratones se vuelven aquinéticos y presentan una reducción en las cuentas de actividad locomotora. La aquinesia inducida por reserpina se evalúa midiendo el efecto de los compuestos en la actividad locomotora aproximadamente 18-24 horas después de una dosis individual de 1 mg/kg de reserpina i.p. El equipo usado es el mismo que el que se ha usado para la actividad locomotora basal (véase anteriormente).

10 Se asignan aleatoriamente los ratones a los grupos de tratamiento. Cada ratón se coloca individualmente en una de las cajas de actividad locomotora. Se registra la distancia recorrida (cm) durante 5 minutos para cada ratón. Se evalúa el comportamiento exploratorio basal e inducido por reserpina durante los siguientes 30 minutos. Después de 30 minutos se detiene el registro y los ratones se dosifican p.o. con el compuesto de ensayo con un volumen de 10

5 ml/kg. Una vez se han dosificado todos los ratones, se inicia el registro de la actividad locomotora durante un periodo adicional de 120 minutos para evaluar el efecto del tratamiento en la aquinesia. Los datos se transfieren desde el software/ordenadores a hojas de cálculo para análisis adicional. El análisis estadístico se realiza usando Statistica 8.0. Se calcula el ANOVA de una vía de la distancia recorrida TOTAL, con el grupo de tratamiento como factor intermedio. Si se observa un efecto de tratamiento significativo ( $p \leq 0,05$ ), a continuación se realiza un análisis posterior, mediante ensayo de Dunnett o LSD de Fisher.

En el ensayo anterior, los siguientes compuestos de Ejemplo invierten los efectos de la reserpina y devuelven el movimiento a los ratones de una forma que responde a la dosis. Esto demuestra que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son eficaces en un modelo *in vivo* de enfermedad de Parkinson.

Compuesto de ensayo	Inversión de aquinesia inducida por reserpina (distancia media recorrida (cm) en 120 min)
Ejemplo 1	
vehículo	9240
reserpina	6150
reserpina + 1 mg/kg	15392 ++
reserpina + 3 mg/kg	23611 *** +++
reserpina + 30 mg/kg	32607 *** +++
Ejemplo 4	
vehículo	9419,9
reserpina	4118,6
reserpina + 3 mg/kg	16474,1 +
reserpina + 10 mg/kg	23394,46 ** +++
Ejemplo 27	
vehículo	11590,0
reserpina	7331,1
reserpina + 3 mg/kg	27053,7 *** +++
reserpina + 10 mg/kg	23432,5 ** +++
Ejemplo 28	
vehículo	7715,9
reserpina	4597,2
reserpina + 3 mg/kg	7848,9
reserpina + 10 mg/kg	14087,6 ** +++
* $p < 0,05$ , ** $p < 0,01$ , *** $p < 0,001$ comparado con el vehículo + $p < 0,05$ , ++ $p < 0,01$ , +++ $p < 0,001$ comparado con la reserpina	

10

#### Atenuación de la hipertermia inducida por estrés en ratas

15 La hipertermia, un aumento en la temperatura corporal central, es un fenómeno general que se ha demostrado de forma fidedigna en numerosas especies en respuesta al estrés, y es un componente de la bien caracterizada respuesta de lucha o de vuelo. La hipertermia inducida por estrés se atenúa mediante ansiolíticos clínicos y se usa ampliamente de manera preclínica para predecir la eficacia ansiolítica de compuestos.

En estudios diferentes, se dosifican oralmente ratas macho Sasco Fischer F-344 con 0,3, 1, 3, o 10 mg/kg del compuesto de ensayo en un vehículo que consiste en un 1 % de carboximetilcelulosa, un 0,25 % de polisorbato 80, y

un 0,05 % de antiespumante (volumen de dosis = 1 ml/kg). Se usa el antagonista del receptor mGluR<sub>5</sub> MTEP (3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil]piridina) (10 mg/kg, PO) como control de calidad. Después de un periodo de pretratamiento de 60 minutos, se mide la temperatura corporal central de línea base (T1, en grados C) y a continuación, 10 minutos después, se registra una segunda medida de temperatura corporal (T2). El cambio en la temperatura corporal (T2 menos T1) se define como la respuesta a la hipertermia inducida por estrés. La dosis eficaz es la dosis con la que un compuesto produce una reducción de un 35 % en la hipertermia inducida por estrés, con respecto a la respuesta del vehículo, y se define como dosis T35.

En ensayo anterior, el compuesto del Ejemplo 1 produce una reducción en la hipertermia inducida por estrés con una dosis T35 = 0,55 mg/kg. El compuesto del Ejemplo 3 produce una reducción en la hipertermia inducida por estrés con una dosis T35 = 0,93 mg/kg. Esto demuestra que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son eficaces en un modelo *in vivo* de ansiedad.

#### Nado forzado de ratones

Se usan ratones macho NIH-Swiss (20-25 g, Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN) en un procedimiento modificado con respecto al de Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M, Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 21 de abril de 1977; 266(5604):730-2. Los ratones se colocan en cilindros de plástico transparentes (diámetro 10 cm; altura: 25 cm) llenos hasta 6 cm con agua a 22-25 °C durante seis minutos. La duración de la inmovilidad se registra durante los últimos 4 minutos de un ensayo de seis minutos. Se considera que un ratón está inmóvil cuando flota sin movimiento o hace solo los movimientos necesarios para mantener la cabeza sobre el agua. Los datos se analizaron mediante ensayo de Dunnett posterior con el nivel alfa ajustado a 0,05. Se mide la cantidad de tiempo que están inmóviles. Los valores medios + S.E.M. se someten a ANOVA seguido de ensayo de Dunnett con  $p < 0,05$  ajustado como la tasa de error para la significación estadística. Los valores de DE60 se extrapolan de la parte lineal de la curva dosis-efecto y representan la dosis prevista para disminuir la inmovilidad basal (100 % para 0 mg/kg de compuesto) en un 60 %. La disminución máxima en el tiempo de inmovilidad se calcula usando la mayor disminución en la inmovilidad producida con cualquier dosis de compuesto mediante la siguiente fórmula:  $(100 - \text{inmovilidad con compuesto} / \text{inmovilidad con control de vehículo}) \%$ .

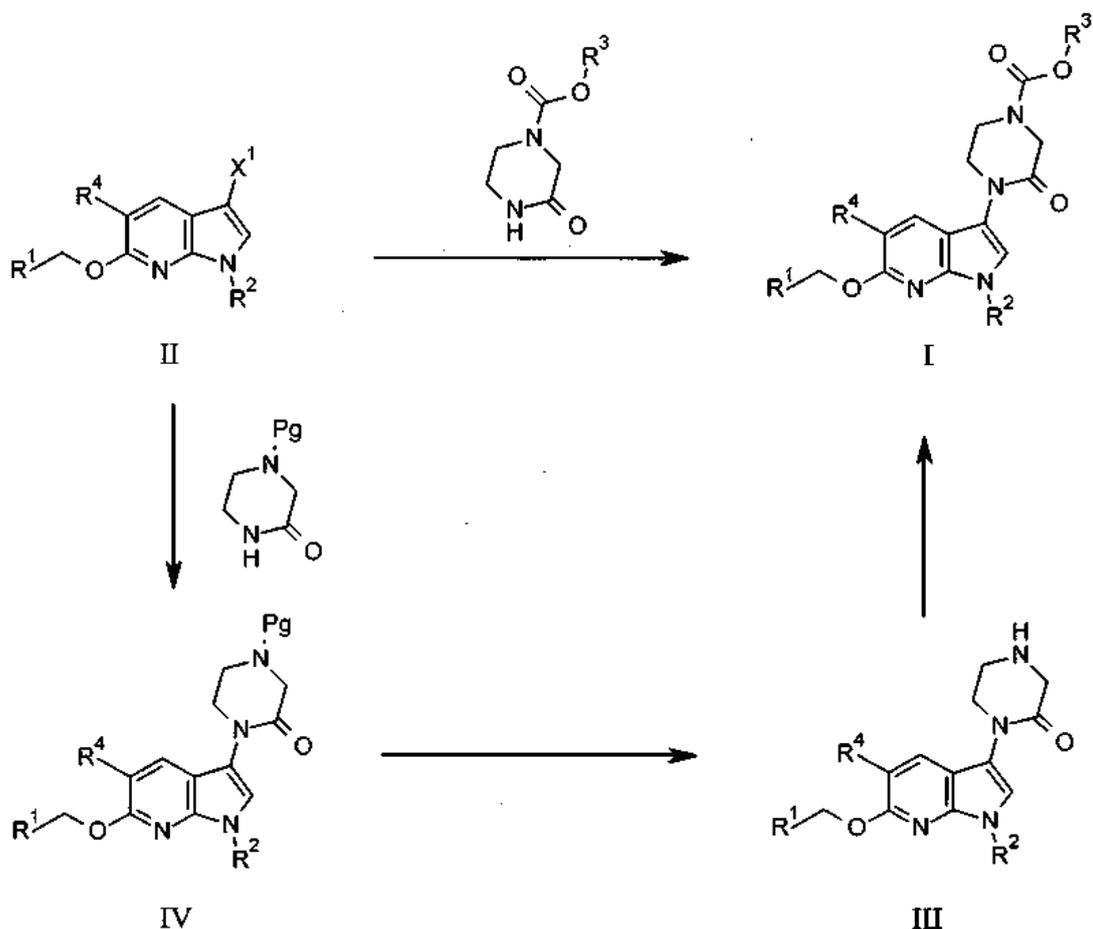
En el ensayo anterior, el compuesto del Ejemplo 1 produce una reducción en la inmovilidad de nado forzado con una dosis DE60 = 8,6 mg/kg y una disminución máxima en la inmovilidad de un 50,6 %. Esto demuestra que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son útiles en un modelo *in vivo* de depresión.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos análogos estructuralmente o mediante un nuevo procedimiento descrito en el presente documento. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de nuevos compuestos intermedios para la fabricación de un compuesto de fórmula I proporciona características adicionales de la invención y se ilustra mediante los siguientes procedimientos en los que el significado de los sustituyentes, tales como R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup>, son como se han definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

Generalmente, un compuesto de fórmula I se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula II en la que X<sup>1</sup> es un grupo de acoplamiento adecuado (Esquema 1). En una ruta particular, un compuesto de fórmula II en la que X<sup>1</sup> es un grupo halo tal como bromo se hace reaccionar con un 3-oxopiperazin-1-carboxilato de R<sup>3</sup> y un catalizador metálico adecuado tal como yoduro de cobre (I) en presencia de una base tal como fosfato potásico y un ligando amina tal como N,N'-dimetiletildiamina en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula I. Los disolventes adecuados incluyen 1,4-dioxano y dimetilformamida.

Alternativamente, un compuesto de fórmula I se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula II a través de un compuesto de fórmula III (Esquema 1). Más específicamente, un compuesto de fórmula II en la que X<sup>1</sup> es un grupo halo tal como bromo se hace reaccionar con una 1-Pg-3-oxopiperazina en la que Pg es un grupo protector de amina adecuado tal como *terc*-butiloxycarbonilo y un catalizador metálico adecuado tal como yoduro de cobre(I) en presencia de una base tal como fosfato potásico y un ligando amina tal como N,N'-dimetiletildiamina en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula IV en la que Pg es *terc*-butiloxycarbonilo. Los disolventes adecuados incluyen 1,4-dioxano y dimetilformamida. Un compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un agente de desprotección adecuado tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula III. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano y acetato de etilo. Un compuesto de fórmula III se acila en un disolvente con un carbonocloridato de R<sup>3</sup> en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar un compuesto de fórmula I. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano.

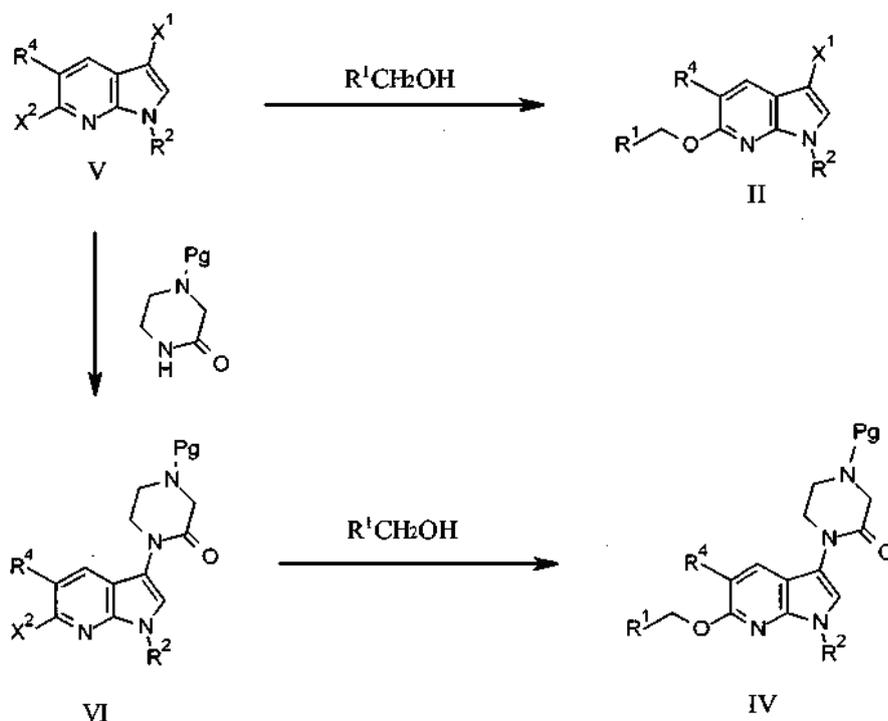
## Esquema 1



En el Esquema 2, un compuesto de fórmula II se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula V en la que  $X^2$  es un grupo saliente adecuado y  $X^1$  se ha definido anteriormente. Más específicamente, un compuesto de fórmula V en la que  $X^2$  es un grupo halo tal como fluoro se hace reaccionar en un disolvente con  $R^1CH_2OH$  en presencia de una base adecuada para proporcionar un compuesto de fórmula II. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico y *tert*-butóxido potásico. Los disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

En una ruta alternativa al Esquema 1, un compuesto de fórmula IV se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula V (Esquema 2). Más específicamente, un compuesto de fórmula V en la que  $X^1$  y  $X^2$  se han definido anteriormente se hace reaccionar con una 1-Pg-3-oxopiperazina en la que Pg es un grupo protector de amina adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo y un catalizador metálico adecuado tal como yoduro de cobre(I) en presencia de una base adecuada tal como fosfato potásico y un ligando amina tal como N,N'-dimetiletilendiamina en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula VI en la que Pg es *tert*-butiloxycarbonilo. Los disolventes adecuados incluyen 1,4-dioxano y dimetilformamida. Un compuesto de fórmula VI en la que  $X^2$  es un grupo halo tal como fluoro se hace reaccionar en un disolvente adecuado con  $R^1CH_2OH$  en presencia de una base adecuada para proporcionar un compuesto de fórmula IV. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico y *tert*-butóxido potásico. Los disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido y dimetilformamida. Un compuesto de fórmula V en la que  $X^1$  y  $X^2$  se han definido anteriormente, se puede preparar como se describe en las preparaciones o mediante procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos análogos estructuralmente.

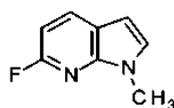
## Esquema 2



En los siguientes ejemplos y preparaciones ilustrativas, se usan los siguientes significados y abreviaturas: DMSO, dimetilsulfóxido (perdeuterado [ $-d_6$ ] si es para RMN); DSC, calorimetría diferencial de barrido; EM, espectro de masas; EtOAc, acetato de etilo; THF, tetrahidrofurano; min, minutos; h, horas; HPLC, cromatografía líquida a alta presión; LCMS, HPLC-espectrografía de masas; GC, cromatografía de gases; DMF, dimetilformamida; Et<sub>2</sub>O, éter dietílico; DCM, diclorometano; MeOH, metanol; MTBE, metil t-butil éter; SCX-2, resina de intercambio catiónico; p.f., punto de fusión; RMN, espectroscopía o espectro de resonancia magnética nuclear; SFC, cromatografía de fluido supercrítico; DMEA, dimetiletilamina; y CHCl<sub>3</sub>, cloroformo. Los reactivos se obtuvieron en una diversidad de fuentes comerciales. Los disolventes se retiraron generalmente a presión reducida (se evaporaron). En algunos procedimientos, los rendimientos indicados son representativos de rendimientos en bruto para productos que se aíslan por evaporación o filtración y se usan directamente sin purificación adicional.

## Preparación 1

Síntesis de 6-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

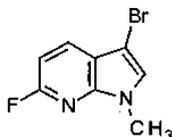


15 A una solución de 6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250 g, 1,84 mol) en dimetilformamida (2,50 l) se añade carbonato potásico (507,6 g; 3,67 mol), seguido de yoduro de metilo (171,6 ml, 2,75 mol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vierte en agua (3000 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 1500 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con agua (4 x 1000 ml), a continuación con solución salina saturada, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evapora para dar un aceite de color pardo claro que,

20 después de un periodo de reposo, proporciona cristales incoloros transparentes, con un poco de líquido móvil en la parte superior de los cristales. El líquido se retira por decantación y se descarta para dejar el producto en forma de un sólido cristalino (257,3 g, 1,71 moles). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

**Preparación 2**

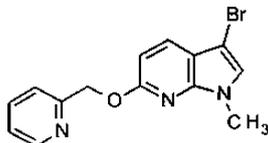
Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina



- 5 A una solución de 6-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (257,3 g, 1,71 mol) en DCM (3,86 l) se añade N-bromosuccinimida (320,3 g; 1,80 mol) en cinco porciones durante 30 minutos. La mezcla se agita sin calentamiento o enfriamiento durante una noche, a continuación se filtra y se concentra hasta aproximadamente 1 l. Esto se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 30 % de EtOAc en isohexano. Las fracciones apropiadas se evaporan para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (391,3 g, 1,7 mol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91-7,87 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 3,81 (s, 3H).

10 **Preparación 3**

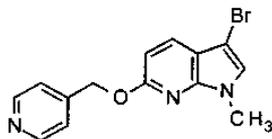
Síntesis de 3-bromo-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



- 15 Se cargan *tert*-butóxido potásico (137,4 g; 1,19 mol) y DMF (1,44 l) en un matraz, y se añade una solución de 2-piridilmetanol (145,8 g, 1,34 mol) en DMF (306 ml) durante 15 min. El matraz se enfría si fuera necesario para mantener la temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añade una solución de 3-bromo-6-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina (170 g, 742,2 mmol) en DMF (306 ml) durante 15 min, manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C. La mezcla se agita durante 2 h. Se añade lentamente agua (1,7 l) a la mezcla, enfriando si fuera necesario, seguido de la extracción con EtOAc (4 x 1,0 l). Los extractos combinados se lavan con agua (4 x 1,0 l), a continuación con solución salina saturada, y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dejar el producto en forma de un sólido de color amarillo (235,1 g, 0,74 moles). EM (m/z): 318,0/320,0.

**Preparación 4**

Síntesis de 3-bromo-1-metil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

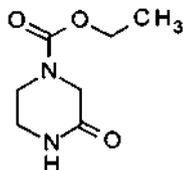


- 25 A una solución de 3-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,4 g, 1,74 mmol) y piridina-4-ilmetanol (0,21 g, 1,93 mmol) en DMF (5,0 ml) se añade hidruro sódico (0,05 g, 2,11 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agita durante 1 h. La reacción se interrumpe con solución salina saturada fría y se extrae con EtOAc (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cristalización en Et<sub>2</sub>O/pentano para dar el compuesto del título (0,300 g, 0,942 mmol) en forma de un sólido de color naranja-rojo. EM (m/z): 318, 320 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,73 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,56 (d, 2H). Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 4.

Preparación N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
5	3-Bromo-1-metil-6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 318, 320 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3,75 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,39-7,47 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H), 8,74 (s a, 1H).
6	3-Bromo-1-metil-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 332, 334 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ: 2,29 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).
7	3-Bromo-1-metil-6-[(3-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 332, 334 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2,39 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).
8	3-Bromo-1-metil-6-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 332, 334 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2,47 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H).
9	3-Bromo-6-[(5-metoxipiridin-2-il)metoxi]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 348, 350 (M+1).
10	3-Bromo-6-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 336, 338 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3,70 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,56-8,57 (m, 1H).
11	3-Bromo-1-etil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 332, 334 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,27 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,55 (d, 2H).
12	3-Bromo-1-etil-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 346, 348 (M+1).

**Preparación 13**

Síntesis de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo

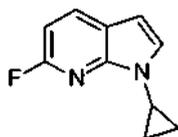


- 5 A una solución de 2-piperazinona (5,0 g, 50,0 mmol) y trietilamina (11,09 g, 110,0 mmol) en DCM (15 ml) se añade cloroformiato de etilo (5,9 g, 55,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. La reacción se interrumpe con agua (100 ml) y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se tritura con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título (5,0 g, 29,05 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,19 (t, 3H), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (c, 2H), 8,06 (s, 1H). Los siguientes
- 10 compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 13.

Preparación N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
14	3-Oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 159 (M+1).
15	3-Oxopiperazin-1-carboxilato de propilo		EM (m/z): 187 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0,89 (t, 3H), 1,54-1,63 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 8,06 (s, 1H).
16	3-Oxopiperazin-1-carboxilato de propan-2-ilo		EM (m/z): 187 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1,19 (d, 6H), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 8,04 (s, 1H).

**Preparación 17**

Síntesis de 1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



- 15 A una solución de 6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,2 g, 45,55 mmol) en DCM seco (250 ml) se añade ácido ciclopropilborónico (7,82 g, 91,09 mmol), seguido de acetato cúprico (8,36 g, 45,55 mmol), carbonato sódico (9,65 g, 91,09 mmol) y 2,2'-bipiridina (7,11 g, 45,55 mmol). La mezcla resultante se agita y se calienta a 50 °C durante 15 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden cantidades adicionales de acetato cúprico (4,18 g, 22,77 mmol) y carbonato sódico (2,41 g, 22,77 mmol), seguido de ácido ciclopropilborónico (1,96 g, 22,77 mmol). La
- 20 mezcla se agita y se calienta a 50 °C durante un periodo adicional de 15 h, momento en que se añaden cantidades adicionales de acetato cúprico (1,5 g, 8,25 mmol) y ácido ciclopropilborónico (1,49 g, 17,34 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días y a continuación se vierte en NH<sub>4</sub>Cl sat. ac., se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución salina saturada, se secan (sulfato de

magnesio) y se concentran al vacío para dar un aceite de color verde, que se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM, para dar el compuesto del título (2,03 g, 11,52 mmol). EM (m/z): 177 (M+1). También se recupera 6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina sin reaccionar (3,012 g, 22,1 mmol). EM (m/z): 137 (M+1).

### Preparación 18

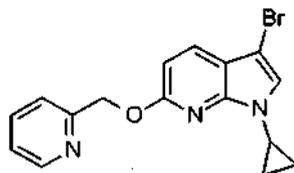
5 Síntesis de 3-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



10 A una solución de 1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,03 g, 11,52 mmol) en DMF (38 ml) se añade hidróxido sódico (0,506 g, 12,67 mmol), seguido de N-bromosuccinimida (2,26 g, 12,67 mmol) en porciones durante 5 minutos, dando como resultado una reacción exotérmica (28 °C). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min, y se añaden cantidades adicionales de hidróxido sódico (46,1 mg, 1,15 mmol) y N-bromosuccinimida (0,205 g, 1,15 mmol). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden cantidades adicionales de hidróxido sódico (46,1 mg, 1,15 mmol) y N-bromosuccinimida (0,205 g, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se vierte sobre solución salina saturada (aprox. 500 ml) y se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un aceite de color pardo, que se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 100 % de DCM en isohexano, para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,32 g, 9,10 mmol). EM (m/z): 255/257 (M+1).

### Preparación 19

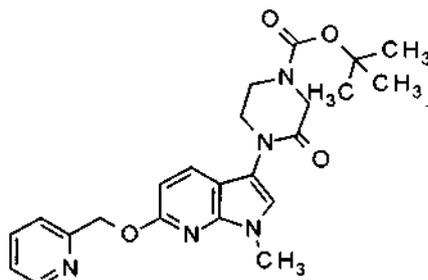
Síntesis de 3-bromo-1-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



20 A una solución de 3-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,249 g, 0,98 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añade 2-piridinometanol (188 µl, 1,95 mmol), seguido de la adición en porciones de hidruro sódico (97,6 mg, 2,44 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min, a continuación se vierte en solución salina saturada y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se combinan, se secan (sulfato de magnesio) y se concentran al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se recoge en metanol y se vierte en una columna de intercambio iónico de SCX-2. Esta se lava con 3 volúmenes de columna de MeOH, y a continuación el producto se recoge en el lavado posterior con un volumen de columna de amoníaco metanólico 7 M. La solución se concentra a continuación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,263 g, 0,76 mmol). EM (m/z): 344/346 (M+1).

### 30 Preparación 20

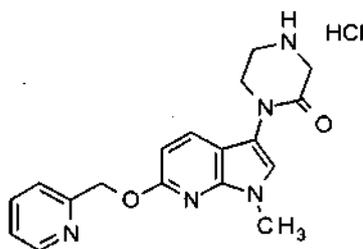
Síntesis de 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Una mezcla de 3-bromo-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,226 g, 0,71 mmol), 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 1 mmol), yoduro de cobre(I) (0,027 g, 0,142 mmol) y fosfato potásico (0,212 g, 1 mmol) se purga en una atmósfera de nitrógeno en un tubo de reacción. Se añaden 1,4-dioxano (3 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,031 ml, 0,288 mmol), el tubo se cierra herméticamente y la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 25 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1), seguido de EtOAc puro, para dar el compuesto del título (0,275 g, 0,629 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (m/z): 438 (M+1).

### Preparación 21

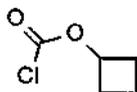
- 10 Síntesis de 1-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperazin-2-ona, clorhidrato



- 15 A una solución de 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,278 g, 0,653 mmol) en DCM (10 ml) se añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc (6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 67 h. El disolvente se retira por decantación cuidadosamente y el residuo se tritura con Et<sub>2</sub>O/MeOH. El disolvente se retira de nuevo por decantación y el residuo se tritura otra vez con Et<sub>2</sub>O/MeOH. El residuo resultante se seca al vacío durante 3 h para dar el compuesto del título (0,217 g, 0,580 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (m/z): 338(M+1).

### Preparación 22

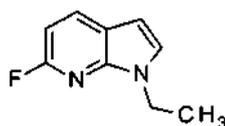
- 20 Síntesis de carbonocloridato de ciclobutilo



- 25 A una solución de ciclobutanol (5,0 g, 69,4 mmol) y piridina (5,4 g, 69,4 mmol) en DCM (30 ml) se añade trifosgeno (10,2 g, 34,7 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La reacción se interrumpe con solución acuosa de ácido sulfúrico al 10 % (100 ml) y se extrae con DCM (5 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,1 g, 30,47 mmol) en forma de un aceite viscoso incoloro, contaminado con el alcohol de partida. El material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,57-1,64 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,31-2,38 (m, 2H), 4,85-4,93 (m, 1H).

### Preparación 23

- 30 Síntesis de 1-etil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

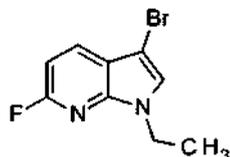


- 35 A una solución agitada de 6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15,00 g, 110,19 mmol) en DMF (100 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añade carbonato potásico (22,84 g, 165,3 mmol), seguido de bromuro de etilo (12,36 ml, 165,3 mmol). La reacción se calienta a 70 °C durante 4 h. Se añade una cantidad adicional de bromuro de etilo (3,00 ml, 27,6 mmol) y la reacción se mantiene a 70 °C durante una noche. Después de enfriar, se añaden cantidades adicionales de carbonato potásico (8,00 g, 57,9 mmol) y bromuro de etilo (3,00 ml, 27,6 mmol), y la reacción se calienta a 70 °C durante 4 h. La reacción se enfría, se vierte en solución salina saturada (aprox. 500 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica por cromatografía en

columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 70 % de DCM en hexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (16,38 g, 99,77 mmol). EM (m/z): 165 (M+1).

#### Preparación 24

Síntesis de 3-bromo-1-etil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



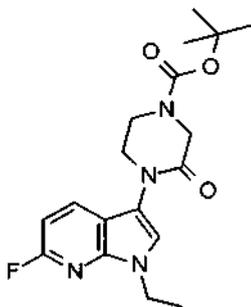
5

Una solución de 1-etil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (16,38 g, 99,77 mmol) en DMF (300 ml) se enfría a 15 °C con agitación. A esto se añade hidróxido sódico (4,39 g, 109,7 mmol), seguido de N-bromosuccinimida (19,53 g, 109,7 mmol) en porciones durante 5 minutos, y a continuación la reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vierte en solución salina saturada (aprox. 500 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 60 % de DCM en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (23,4 g, 96,4 mmol). EM (m/z): 243/245 (M+1).

10

#### Preparación 25

15 Síntesis de 4-(1-etil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



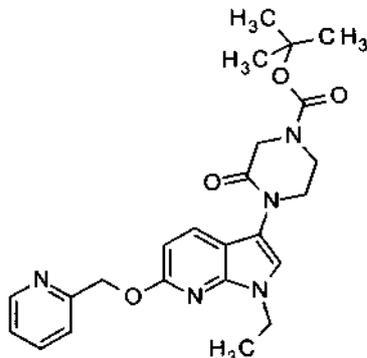
20

Se combinan 3-bromo-1-etil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (13,00 g, 53,48 mmol), 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,78 g, 58,83 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (2,36 ml, 21,93 mmol), yoduro de cobre(I) (2,24 g, 11,77 mmol), fosfato potásico (tribásico, n-hidrato) (12,49 g, 58,83 mmol) y 1,4-dioxano (250 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación y se calientan a reflujo durante una noche. La reacción se enfría, se vierte en solución salina saturada (aprox. 500 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 90 % de EtOAc en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (20,039 g, 55,29 mmol). EM (m/z): 363 (M+1).

25

**Preparación 26**

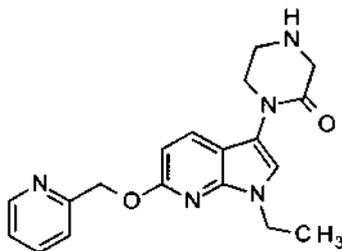
Síntesis de 4-[1-etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 A una solución agitada de 4-(1-etil-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 13,80 mmol) y 2-piridina metanol (1,60 ml, 16,56 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añade hidruro sódico al 60 % (0,662 g, 16,56 mmol) en porciones. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se calienta a 135 °C durante una noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade una cantidad adicional de hidruro sódico al 60 % (0,662 g, 16,56 mmol), y la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se vierte en solución salina saturada (aprox. 500 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 80 % de EtOAc en DCM, para dar el compuesto del título en forma de una espuma naranja (4,952 g, 10,97 mmol). EM (m/z): 452 (M+1).

**Preparación 27**

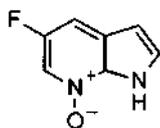
- 15 Síntesis de 1-[1-etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperazin-2-ona



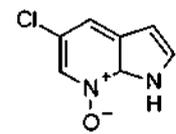
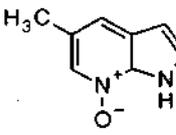
- 20 A una solución agitada de 4-[1-etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,952 g, 10,97 mmol) en DCM (20 ml) se añade ácido trifluoroacético (4,15 ml, 54,84 mmol) durante 2 minutos y la reacción se agita durante 90 minutos. La reacción se diluye con MeOH y se vierte en una columna de intercambio iónico de SCX2. Esta se lava con un volumen de columna de MeOH, y a continuación el producto se recoge en el lavado posterior con un volumen de columna de amoniaco metanólico 7 M. Esta solución se concentra a continuación al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 40 % de MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (2,989 g, 8,51 mmol). EM (m/z): 352 (M+1).

**Preparación 28**

Síntesis de 7-óxido de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

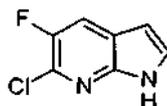


5 A una solución agitada de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,00 g, 36,73 mmol) en Et<sub>2</sub>O (120 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (11,09 g, 64,28 mmol) en porciones durante 5 minutos y la reacción se agita durante 3 h. La reacción se enfría a continuación a 5 °C, se filtra y el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (aprox. 100 ml). Este se seca al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color verde pálido (4,317 g, 28,38 mmol). EM (m/z): 153 (M+1). Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 28.

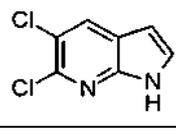
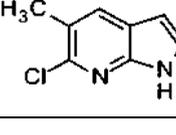
Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
29	7-Óxido de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 169/171 (M+1).
30	7-Óxido de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 149 (M+1).

### Preparación 31

Síntesis de 6-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



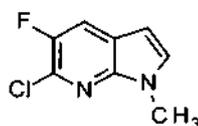
10 A una solución agitada de 7-óxido de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,317 g, 28,38 mmol) en THF (150 ml) se añade hexametildisilazano (6,54 ml, 31,22 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 5 °C y se añade gota a gota cloroformiato de metilo (5,49 ml, 70,94 mmol). Después de agitar a 5 °C durante 3 h, se añade gota a gota hidróxido sódico 2 M (80 ml, 0,16 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de 2 h, se añade solución 2 M de ácido clorhídrico hasta que la mezcla está a pH 7. La reacción se vierte en solución salina saturada (aprox. 500 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 4 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (4,15 g, 24,33 mmol). EM (m/z): 171/173 (M+1). Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 31.

Preparación N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
32	5,6-Dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 187/189/191 (M+1).
33	6-Cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 167/169 (M+1).

20

### Preparación 34

Síntesis de 6-cloro-5-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

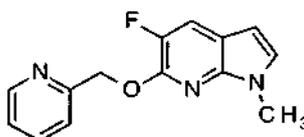


- 5 A una solución de 6-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,15 g, 24,33 mmol) en DMF (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añade carbonato potásico (6,73 g, 48,66 mmol), seguido de yoduro de metilo (2,27 ml, 36,49 mmol) y la reacción se calienta a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfría, se vierte en solución salina saturada (aprox. 50 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un sólido de color pardo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 50 % de DCM en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,274 g, 6,90 mmol). EM (m/z): 185/187 (M+1). Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 34.

Preparación N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
35	5,6-Dicloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 201/203/205 (M+1).
36	6-Cloro-1,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 181/183 (M+1).

### 10 Preparación 37

Síntesis de 5-fluoro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



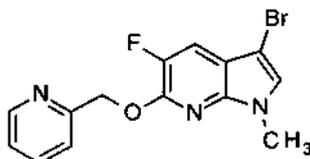
- 15 A una solución agitada de 6-cloro-5-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,276 g, 6,91 mmol) y 2-piridina metanol (0,800 ml, 8,29 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añade hidruro sódico al 60 % (0,332 g, 8,29 mmol) en porciones, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se calienta a continuación a 80 °C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se añade una cantidad adicional de hidruro sódico al 60 % (0,090 g, 2,32 mmol). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se calienta adicionalmente a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfría, se vierte en solución salina saturada (aprox. 50 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 80 % de EtOAc en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde claro (1,445 g, 5,62 mmol). EM (m/z): 258 (M+1).

20 Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 37.

Preparación N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
38	5-Cloro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina		EM (m/z): 274/276 (M+1).
39	1,5-Dimetil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 254 (M+1).

**Preparación 40**

Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

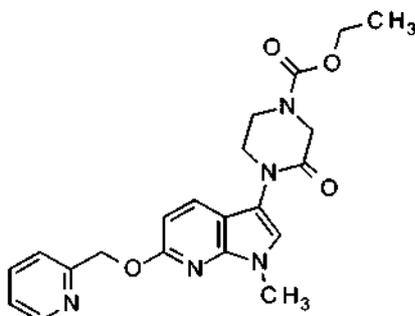


5 A una solución agitada de 5-fluoro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,00 g, 3,89 mmol) en DMF (30 ml), enfriada a 15 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añade hidróxido sódico (0,171 g, 4,28 mmol), seguido de N-bromosuccinimida (0,761 g, 4,28 mmol) en porciones durante 5 minutos. Después de 15 minutos, la reacción se vierte en solución salina saturada (aprox. 50 ml) y el producto se extrae con  $\text{CHCl}_3$  (aprox. 2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 100 % de EtOAc en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,195 g, 3,55 mmol). EM (m/z): 336/338 (M+1). Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento de la Preparación 40.

Preparación N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
41	3-Bromo-5-cloro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 352/354/356 (M+1).
42	3-Bromo-1,5-dimetil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		EM (m/z): 332/334 (M+1).

**Ejemplo 1**

Síntesis de 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo



20 Se cargan 3-oxo-piperazin-1-carboxilato de etilo (161,4 g, 937,2 mmol), yoduro de cobre(I) (27,65 g, 145,20 mmol) y fosfato potásico (tribásico, n-hidrato) (205,1 g, 937,2 mmol) en un reactor de vidrio a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución de 3-bromo-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (210 g, 660,0 mmol) en 1,4-dioxano (2,73 l), seguido de N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (24,34 g; 270,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C y se agita durante 20 h. Se añaden cantidades adicionales de yoduro de cobre(I) (10,06 g, 52,80 mmol) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (10,95 g, 105,6 mmol) y la reacción se agita durante un periodo adicional de 23 h. La mezcla de reacción se combina con un lote más pequeño preparado de una manera similar partiendo de 23,68 g de 3-bromo-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. La mezcla se enfría a

25

temperatura ambiente, a continuación se vierte en agua (4,2 l) y se extrae con EtOAc (3 x 1,7 l). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con amoníaco acuoso al 3 % p/p (3 x 400 ml), a continuación con agua (2 x 2 l), y a continuación con solución salina saturada (600 ml), y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 50 a 100 % de EtOAc en isohexano. Las fracciones apropiadas se combinan, se evaporan y se recrystalizan en etanol (525 ml). El sólido se seca para dar el compuesto del título (125,6 g, 0,3 mol). EM (m/z): 410,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,78 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,22 (c, 2H), 4,34 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 8,60 (d, 1H). DSC (inicio) p.f. = 143,42 °C.

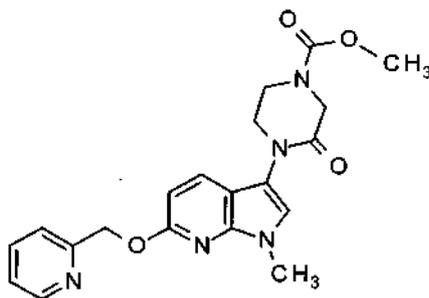
Se obtiene material adicional lavando la columna de cromatografía con una gran cantidad de EtOAc y evaporando las fracciones apropiadas. La recrystalización del residuo a partir de etanol (100 ml) proporciona un lote adicional del compuesto del título (26,29 g, 64,26 mmol).

Síntesis alternativa de 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo

A una solución de 1-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperazin-2-ona, clorhidrato (0,10 g, 0,267 mmol) y trietilamina (160 µl, 1,148 mmol) en DCM (1,5 ml) se añade gota a gota carbonocloridato de etilo (35 µl, 0,366 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 h. La reacción se vierte en agua y se extrae con DCM. Después de la separación, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice (cartucho Isolute de 10 g), eluyendo con EtOAc, para proporcionar un aceite muy denso de color amarillo pálido, que solidifica después de la adición de Et<sub>2</sub>O. El material se tritura en Et<sub>2</sub>O, se retira por filtración y se lava dos veces con Et<sub>2</sub>O, para proporcionar el compuesto del título (0,066 g, 0,161 mmol) en forma de un sólido incoloro. EM (m/z) 410 (M+1).

## Ejemplo 2

Síntesis de 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo

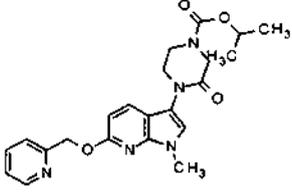
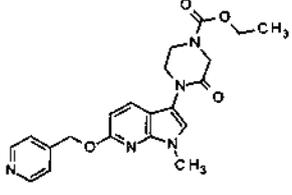
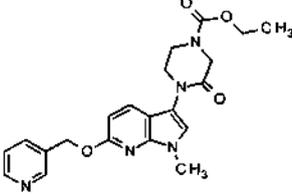
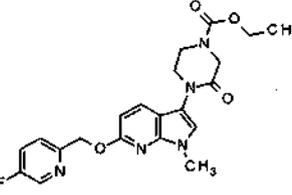
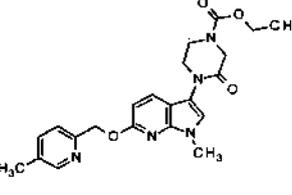
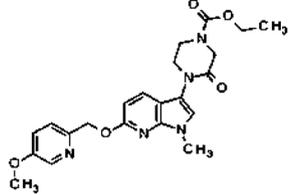
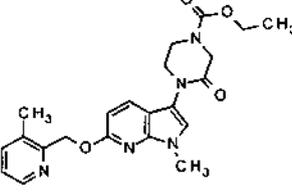


A una solución de 3-bromo-1-metil-6-(2-piridilmetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g, 1,57 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añaden 3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo (0,271 g, 1,88 mmol) y fosfato potásico (0,467 g, 2,20 mmol). La mezcla se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos, y a continuación se añaden yoduro de cobre(I) (0,060 g, 0,31 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,055 g, 0,63 mmol). El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 100° C durante 16 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se interrumpe con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina neutra, eluyendo con 1 % de MeOH en DCM. El producto resultante se tritura con Et<sub>2</sub>O/pentano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 1,26 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 396 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,66 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,56 (d, 1H).

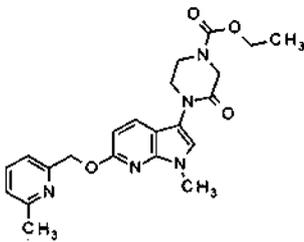
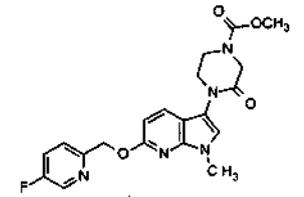
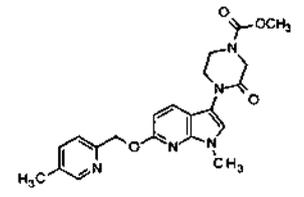
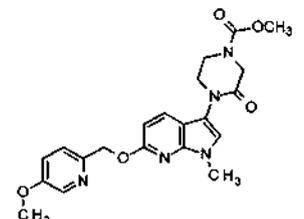
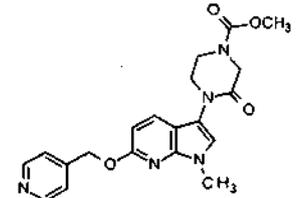
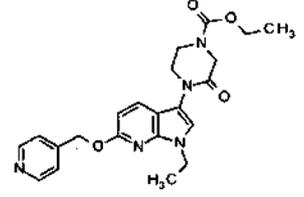
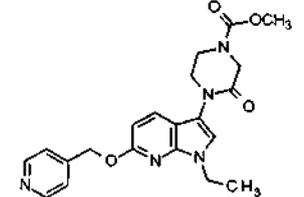
Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento del Ejemplo 2.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
3	4-[1-Metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazina-1-carboxilato de propilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0,92 (t, 3H), 1,59-1,64 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,14 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,56 (d, 1H).

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
4	4-[1-Metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de 1-metiletilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,23 (d, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,80-4,86 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,56 (d, 1H).
5	4-[1-Metil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 410 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 4,04-4,14 (m, 4H), 5,48 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,55 (s a, 2H).
6	4-[1-Metil-6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 410 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 3,74 (m, 7H), 4,07-4,12 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H).
7	4-{6-[(5-Fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 428 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,07-4,14 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,56 (d a, 1H).
8	4-{1-Metil-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,08-4,14 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).
9	4-{6-[(5-Metoxipiridin-2-il)metoxi]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 440 (M+1).
10	4-{1-Metil-6-[(3-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,07-4,14 (m, 4H), 5,48 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

(continuación)

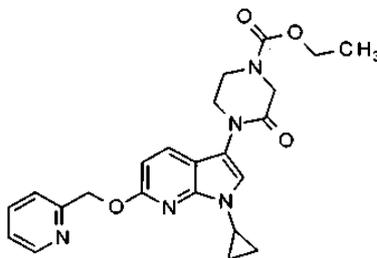
Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
11	4-{1-Metil-6-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,09-4,14 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,81 (d, 1H).
12	4-{6-[(5-Fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 414 (M+1).
13	4-{1-Metil-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 410 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2,28 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).
14	4-{6-[(5-Metoxipiridin-2-il)metoxi]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 426 (M+1).
15	4-[1-Metil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 396 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 3,66 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,55 (d, 2H).
16	4-[1-Etil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,22 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 3,74 (m, 4H), 4,08-4,15 (m, 6H), 5,47 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,54 (d, 2H).
17	4-[1-Etil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 410 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,27 (t, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,10-4,15 (m, 4H), 5,47 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,54 (d, 2H).

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
18	4-{1-Etil-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo		EM (m/z): 424 (M+1). RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1,29 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 4,12-4,15 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

**Ejemplo 19**

Síntesis de 4-[1-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo

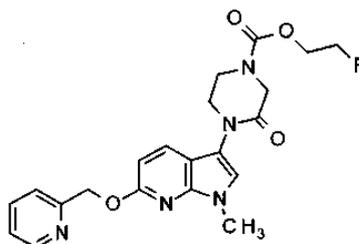


5

Una mezcla de 3-bromo-1-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,263 g, 765 μmol), 3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo (0,158 g, 0,918 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (33,8 μl, 0,313 mmol), yoduro de cobre(I) (32 mg, 168 μmol), y fosfato potásico (tribásico, n-hidrato) (0,179 g, 841 μmol) en DMF (10 ml) se calienta a 120 °C durante 15 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden cantidades adicionales de yoduro de cobre(I) (0,145 g, 765 μmol), fosfato potásico (tribásico, n-hidrato) (0,536 g, 2,52 mmol) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (165 μl, 1,53 mmol), seguido de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo (0,132 g, 0,765 mmol). Después de calentamiento adicional durante 24 h en atmósfera de nitrógeno a 100 °C, la mezcla se concentra al vacío, se diluye con MeOH y se vierte en una columna de intercambio iónico de SCX-2. Esta se lava con 3 volúmenes de columna de MeOH y a continuación el producto se recoge en el lavado posterior con un volumen de columna de amoníaco metanólico 7 M. La solución se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0 a 100 % de EtOAc en isohexano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (40 mg, 0,09 mmol). EM (m/z): 436 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,89-0,99 (m, 4H), 1,31 (t, 3H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,76-3,78 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,22 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 8,59-8,61 (m, 1H).

**Ejemplo 20**

Síntesis de 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo

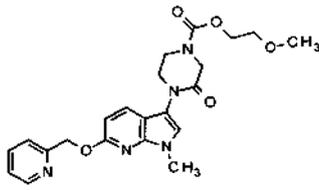
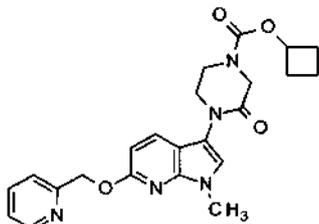


A una solución de 1-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperazin-2-ona, clorhidrato (0,15 g, 0,40 mmol) y trietilamina (0,121 g, 1,20 mmol) en DCM (15 ml) se añade gota a gota carbonocloridato de 2-fluoroetilo (0,076 g, 0,602 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agita durante 3 h. La reacción se interrumpe con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a 0 °C y se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica sobre alúmina neutra, eluyendo con 1 % de MeOH en DCM para dar un producto, que tras trituración en Et<sub>2</sub>O,

25

proporciona el compuesto del título (0,07 g, 0,164 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 428 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,68 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 4,17 (s a, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,71 (t, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 8,56 (d, 1H).

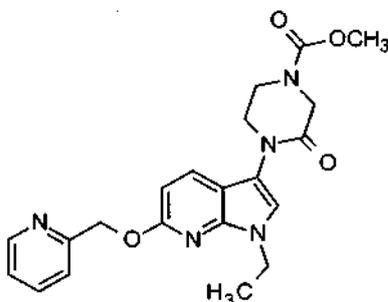
Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento del Ejemplo 20.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
21	4-[1-Metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de 2-metoxietilo		EM (m/z): 440 (M+1)
22	4-[1-Metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de ciclobutilo		EM (m/z): 436 (M+1)

5

### Ejemplo 23

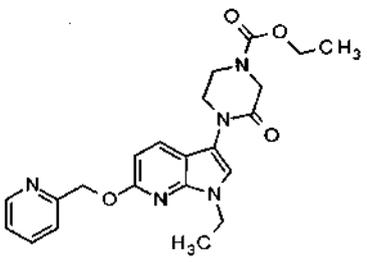
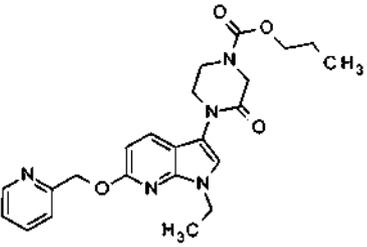
Síntesis de 4-[1-etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de metilo



10 A una solución agitada de 1-[1-etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperazin-2-ona (0,200 g, 0,569 mmol) en DCM (10 ml) se añade trietilamina (0,095 ml, 0,683 mmol), seguido de cloroformiato de metilo (0,052 ml, 0,683 mmol). La reacción se agita a continuación durante una noche. La reacción se diluye con MeOH, y se vierte en una columna de intercambio iónico de SCX2. Esta se lava con un volumen de columna de MeOH, y a continuación el producto se recoge en el lavado posterior con un volumen de columna de amoníaco metanólico 7 M. La solución se concentra a continuación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (0,1643 g, 0,401 mmol). EM (m/z): 410 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37 (t, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,74-3,82 (a, 2H), 3,83-3,90 (a, 2H), 4,15 (c, 2H), 4,27-4,39 (a, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 8,60 (d, 1H).

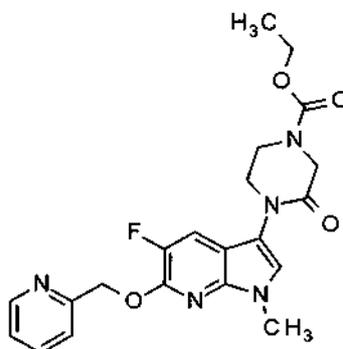
15

Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento del Ejemplo 23.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
24	4-[1-Etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 424 (M+1).
25	4-[1-Etil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de propilo		EM (m/z): 438 (M+1).

**Ejemplo 26**

Síntesis de 4-[5-fluoro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo

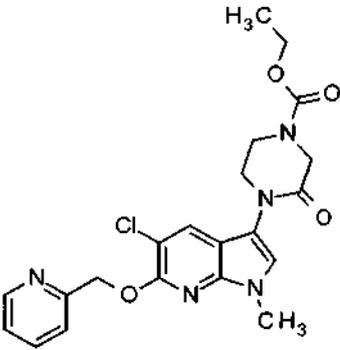
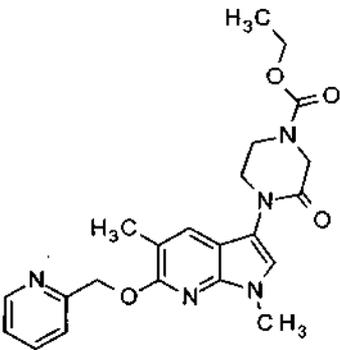


5

Se añaden conjuntamente 3-bromo-5-fluoro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,233 g, 0,693 mmol), éster de etilo del ácido 3-oxopiperazin-1-carboxílico (0,131 g, 0,762 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,031 ml, 0,284 mmol), yoduro de cobre(I) (0,029 g, 0,152 mmol), fosfato potásico (tribásico, n-hidrato) (0,162 g, 0,762 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se calientan a reflujo durante una noche con agitación. A continuación se añaden cantidades adicionales de yoduro de cobre(I) (0,120 g, 0,630 mmol) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,120 ml, 1,099 mmol) y la reacción se mantiene a 105 °C durante un periodo adicional de 5 h. La reacción se enfría, se vierte en solución salina saturada (aprox. 50 ml) y el producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> (aprox. 3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se diluyen con MeOH, y se vierten en una columna de intercambio iónico de SCX2. Esta se lava con un volumen de columna de MeOH, y a continuación el producto se recoge en el lavado posterior con un volumen de columna de amoniaco metanólico 7 M. La solución se concentra a continuación al vacío para dar un aceite de color pardo. Este se purifica mediante cromatografía de fluido supercrítico (TR = 4,7 minutos (UV); columna de SFC: bencenosulfonamida 21,2 mm x 500 mm, 5 µm; gradiente de CO<sub>2</sub>: 15-30 % de MeOH con un 0,2 % de DMEA en 5,5 min y a continuación subida en rampa hasta un 50 % de MeOH y se mantiene durante 3,5 min; temp. de la columna: 40 °C; caudal: 50,0 ml/min) para dar un sólido de color naranja. A continuación, este se purifica adicionalmente mediante cromatografía HPLC (TR = 4,67 minutos (UV); columna de LC: Waters Xbridge C18 100 mm x 30 mm, 5 µm; gradiente de H<sub>2</sub>O con un 0,2 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>: 9-100 % de ACN con un 0,2 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en 6,0 min, a continuación se mantiene en un 100 % durante 3,0 min; temp. de la columna: 50 °C; caudal: 3,0 ml/min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0621 g, 0,145 mmol). EM (m/z): 428 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (t, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,73-3,80 (a, 2H), 3,84-3,89 (a, 2H), 4,22 (c, 2H), 4,34 (a, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,60 (d, 1H).

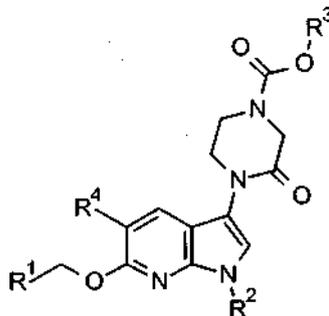
25

Los siguientes compuestos se preparan básicamente mediante el procedimiento del Ejemplo 26.

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
27	4-[5-Cloro-1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 444/446 (M+1).
28	4-[1,5-Dimetil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo		EM (m/z): 424 (M+1).

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

- 5 R<sup>1</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre flúor, metilo o metoxi;  
R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo;  
R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, 2-fluoroetilo, 2-metoxietilo, o ciclobutilo; y  
R<sup>4</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.
- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 5-fluoro-2-piridinilo, 5-metil-2-piridinilo, 5-metoxi-2-piridinilo, 3-metil-2-piridinilo o 6-metil-2-piridinilo; y R<sup>2</sup> es metilo, etilo o ciclopropilo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es 2-piridinilo.
- 15 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es metilo.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es etilo.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- 20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-[1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además otro u otros agentes terapéuticos.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.