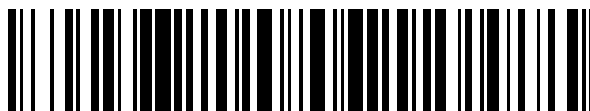


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 856**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2012 PCT/JP2012/050050**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2012 E 12761051 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2687531**

54 Título: **Derivado de tetrahidrocarbolina**

30 Prioridad:

18.03.2011 JP 2011060765

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**OHATA, AKIRA;
NAKATANI, SHINGO;
SUGIYAMA, TETSUYA y
MORIMOTO, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 587 856 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

Derivado de tetrahydrocarbolina

5 [Campo técnico]

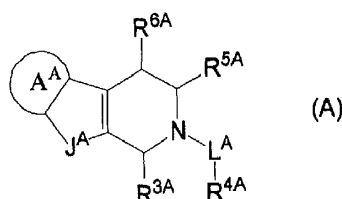
La presente invención se refiere a un derivado de tetrahydrocarbolina que tiene la actividad inhibidora de la ENPP2, a una sal del mismo o un solvato del mismo, así como el uso del mismo.

10 [Técnica antecedente]

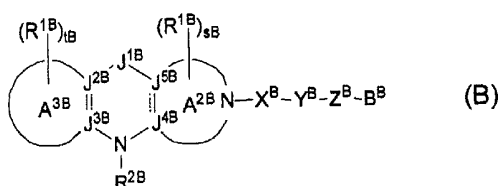
El trastorno de excreción urinaria es un trastorno en el cual la orina se hace difícil de excretar, y la causa del mismo es la reducción de la contracción de la vejiga debido a la vejiga neurógena, la opresión de la uretra debido a la prostatomegalia o similar. Incluso se dice que en los principales países avanzados el número de pacientes con trastorno de excreción urinaria acompañado de prostatomegalia excede por lo menos los 15 millones. Actualmente, los fármaco predominantes para el trastorno de excreción urinaria son los antagonistas α_1 , pero se ha informado que, en aproximadamente la mitad de los mismos, la eficacia del fármaco es insuficiente y los efectos se atenúan debido al uso prolongado. Sin embargo, en las actuales circunstancias, el desarrollo de un producto terapéutico eficaz en esos pacientes no es suficiente.

Entretanto, la ENPP2 (Ectonucleótido Pirofosfatasa/Fosfodiesterasa 2) también se denomina Autotaxina o Liso-PLD (liso-fosfolipasa D) y es una enzima que produce en sangre ácido lisofosfatídico (en lo sucesivo en este documento abreviado como LPA) el cual es un lisofosfolípido (véase el Documento No de Patente 1). Debido a que la ENPP2 se expresa de forma elevada en muchos tejidos cancerosos y promueve la movilidad de una célula cancerosa, al principio se hizo referencia a ella como una molécula implicada en metástasis o infiltración del cáncer (véase el Documento No de Patente 2), pero más tarde se confirmó que es una enzima principal de producción de LPA, y se ha informado sobre la posibilidad de participación en diversas funciones fisiológicas en las que está implicado el LPA (véase el Documento No de Patente 3 y véase el Documento de Patente 1). Por ejemplo, dado que el LPA está implicado en la contracción de la próstata y la uretra, existe una posibilidad de que la ENPP2, que es una enzima de producción del mismo, se convierta en una nueva diana para el tratamiento del trastorno de excreción urinaria. Sin embargo, el uso como un fármaco para el trastorno de la excreción urinaria no se ha mostrado en absoluto en los documentos de la técnica anterior que se han comunicado anteriormente relativos a un inhibidor de la ENPP2, por ejemplo, los Documentos No de Patente 4 a 6, Documento de Patente 2 relativo a un derivado de imidazol, Documento de Patente 3 relativo a piperidina y derivados de piperazina, y Documento de Patente 4 relativo a derivados de tiazol.

Por otra parte, como la técnica anterior relativa al presente compuesto, están los siguientes. Es decir, un agente antibacteriano que tiene actividad inhibidora de la fosfopanteteína adeniltransferasa (PPAT), que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (A):

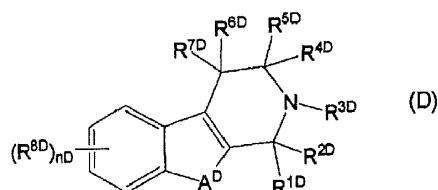


(en la que el anillo A^A representa un grupo arilo o heteroarilo en el que un átomo en el anillo arbitrariamente sustituable puede estar sustituido, J^A representa $-NR^{2A}-$, etc. (en la que R^{2A} representa aralquilo opcionalmente sustituido, etc.), R^{3A} representa un átomo de hidrógeno, etc., L^A representa $-(CO)-$ etc., R^{4A} representa un grupo alifático C1-C8, etc., un grupo representado por R^{4A} está sustituido con $-(CO)OR^A$, etc. (en la que R^A representa un átomo de hidrógeno, etc.) y cada uno de R^{5A} y R^{6A} representa independientemente un átomo de hidrógeno, etc. (un extracto de una parte de las definiciones de los grupos)) (véase el Documento de Patente 5), un antagonista del receptor de benzodiazepina mitocondrial (MBR) que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (B):

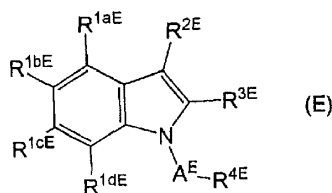


(en la que el anillo A^{2B} representa un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico, el anillo A^{3B} representa un

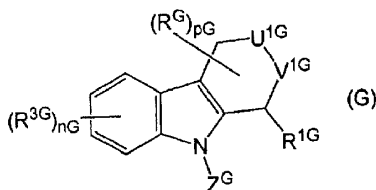
anillo de carbono monocíclico o un anillo heterocíclico monocíclico, una pluralidad de R^{1B} representan cada uno independientemente un sustituyente, R^{2B} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, cada uno de tB y sB representa independientemente un número entero de 0 a 5, una suma de tB y sB es 5 o menos, J^{1B} representa un átomo de carbono opcionalmente que tiene un sustituyente etc., cada uno de J^{2B} , J^{3B} , J^{4B} y J^{5B} representa independientemente un átomo de carbono etc., cada uno de X^B , Y^B y Z^B representa independientemente un espaciador en el que el número de átomos de una cadena principal es de 1 a 3, etc., y B^B representa un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un sustituyente, etc. (extracto de una parte de las definiciones de los grupos) (véase el Documento de Patente 6), un agonista del receptor intranuclear huérfano que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (D):



(en la que A^D representa $-N(R^{9D})-$ etc., cada uno de R^{1D} y R^{2D} representa independientemente un átomo de hidrógeno, etc., R^{3D} representa $-C(O)R^{10D}$ (en la que R^{10D} representa un átomo de hidrógeno, etc.) etc., cada uno de R^{4D} , R^{5D} , R^{6D} y R^{7D} representa independientemente un átomo de hidrógeno, etc., cada R^{3D} representa independientemente un átomo de halógeno, $-C(O)OR^{23D}$ (en la que R^{23D} representa un átomo de hidrógeno, etc.) o $-R^{27D}$ (en la que R^{27D} representa alquilo opcionalmente sustituido, etc.) y R^{9D} representa alquilo opcionalmente sustituido, etc. (extracto de una parte de las definiciones de los grupos)) (véase el Documento de Patente 7), un inhibidor del factor Xa que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (E):



(en la que cada R^{1aE} , R^{1bE} , R^{1cE} y R^{1dE} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo alquilo C1-4, etc., R^{2E} y R^{3E} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-N(-CO-R^{20E})-CH_2-$ (en la que R^{20E} es fenilo, fenil-alquil C1-4-, piridilo o piridil-alquil C1-4-, fenilo está sustituido con R^{15aE} , y piridilo puede estar sustituido con R^{14E} en su átomo de nitrógeno), A^E representa $-alquil C1-4-$ etc., y R^{4E} representa fenilo que tiene un sustituyente o piridilo que tiene opcionalmente un sustituyente, etc. (extracto de una parte de las definiciones de los grupos)) (véase el Documento de Patente 8) y un intermedio de síntesis de un agente de unión al receptor de colecistocinina o gastrina que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (G):



(en la que U^{1G} representa $-CH_2-$, etc., V^{1G} representa $-N(COR^{4G})-$, etc. (en la que R^{4G} representa un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente o un grupo arilalquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, etc.), Z^G representa $-alquil C1-3-R^{8G}$, etc. (en la que R^{8G} representa un grupo fenilo opcionalmente que tiene un sustituyente), R^{3G} representa un halógeno o un grupo alquilo, etc., R^G representa un grupo alquilo C1-3, y cada uno de nG y pG representa un número entero de 0 a 3 (extracto de una parte de las definiciones de los grupos)) (véase el Documento de Patente 9).

Adicionalmente, como técnica anterior relativa al presente documento existen un inhibidor de PDE (véanse los Documentos de Patente 10 a 15), un antagonista del receptor de histamina (véase el Documento de Patente 16), un antagonista de 5-HT₂ (véase el Documento de Patente 17), un antagonista de la histamina H₃ (véase el documento de patente 18) y un antagonista de 5-HT₆ (véase el Documento de Patente 19), un inhibidor de PPAT (véase el Documento de Patente 20), un inhibidor de HDAC (véase el Documento de Patente 21), un inhibidor de sPLA₂ (véase el Documento de Patente 22), un inhibidor de la farnesiltransferasa (véase el Documento de Patente 23), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (véase el Documento de Patente 24), un antagonista de EDG-5 (véase el Documento de Patente 25), un inhibidor de la PTPasa (véase el Documento de Patente 26), un inhibidor de ADAM-TS (véase el Documento de Patente 27), un antineoplásico (véase el Documento de Patente 28), un

inhibidor de la proteína asociada a cinesina (véase el Documento de Patente 29), un inhibidor de FabI (véase el Documento de Patente 30), un derivado de la melatonina (véase el Documento de Patente 31), un inhibidor de la expresión del VEGF (véase el Documento de Patente 32) y un antagonista del receptor de insulina (véase el Documento de Patente 33) etc.

5 El documento JP2008-297278 [Documento de Patente 34] divulga antagonistas del receptor del LPA basados en una tetraciclina.

10 Sin embargo, el presente compuesto no se describe en ninguna técnica anterior, y no se sugirió que un compuesto descrito en cada técnica anterior tenga la actividad inhibidora de la ENPP2 o que se a eficaz en el trastorno de excreción urinaria debido al LPA.

[Documentos de la técnica anterior]

15 [DOCUMENTOS DE PATENTES]

- [Documento de Patente 1] Publicación Internacional N° 02/062389
- [Documento de Patente 2] Publicación Internacional N° 09/046804
- [Documento de Patente 3] Publicación Internacional N° 09/046841
- 20 [Documento de Patente 4] Publicación Internacional N° 09/046842
- [Documento de Patente 5] Publicación Internacional N° 04/968802
- [Documento de Patente 6] Publicación Internacional N° 04/113300
- [Documento de Patente 7] Publicación Internacional N° 03/099821
- [Documento de Patente 8] Publicación Internacional N° 99/033800
- 25 [Documento de Patente 9] Publicación Internacional N° 97/032860
- [Documento de Patente 10] Publicación Internacional N° 02/064590
- [Documento de Patente 11] Publicación Internacional N° 02/064591
- [Documento de Patente 12] Publicación Internacional N° 00/012076
- [Documento de Patente 13] Publicación Internacional N° 02/088123
- 30 [Documento de Patente 14] Publicación Internacional N° 01/087038
- [Documento de Patente 15] Publicación Internacional N° 02/098875
- [Documento de Patente 16] Publicación Internacional N° 09/055828
- [Documento de Patente 17] Patente de Estados Unidos N° 6350757
- [Documento de Patente 18] Publicación Internacional N° 09/003003
- 35 [Documento de Patente 19] Publicación Internacional N° 07/028460
- [Documento de Patente 20] Publicación Internacional N° 09/102377
- [Documento de Patente 21] Publicación Internacional N° 04/113336
- [Documento de Patente 22] Publicación Internacional N° 00/037022
- [Documento de Patente 23] Solicitud de Patente Europea N° de Publicación 675112
- 40 [Documento de Patente 24] Documento JP-A-60-246385
- [Documento de Patente 25] Publicación Internacional N° 04/002531
- [Documento de Patente 26] Publicación Internacional N° 03/033496
- [Documento de Patente 27] Publicación Internacional N° 01/087883
- [Documento de Patente 28] Publicación Internacional N° 08/103470
- 45 [Documento de Patente 29] Publicación Internacional N° 05/070930
- [Documento de Patente 30] Publicación Internacional N° 00/072846
- [Documento de Patente 31] Publicación Internacional N° 95/026723
- [Documento de Patente 32] Publicación Internacional N° 06/058088
- [Documento de Patente 33] Publicación Internacional N° 00/016798
- 50 [Documento de Patente 34] Documento JP-2008 297278

Documentos No de Patente

- [Documento No de Patente 1] Journal of Cell Biology, 2002, vol. 158. pág. 227-233
- 55 [Documento No de Patente 2] Journal of Biological Chemistry, 2004, vol. 279, número 17°, pág. 17634-17639
- [Documento No de Patente 3] Biochim Biophys Acta., 2008, 178 primer número, vol. 9, pág. 513-518
- [Documento No de Patente 4] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, 6° número, pág. 1634-1640
- [Documento No de Patente 5] Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, 2008, vol. 327, 3° número, pág.809-19
- 60 [Documento No de Patente 6] Biochimica et Biophysica Acta, 2008, vol. 1781,9° número, pág. 588-94

[Divulgación de la invención]

[Problemas a resolver mediante la invención]

5 Un objetivo de la presente invención es desarrollar un compuesto que tenga la actividad inhibidora sobre la ENPP2, que es una diana distinta de la de los fármacos existentes, para proporcionar un fármaco útil para un paciente con trastorno de excreción urinaria para quien los fármacos existentes tienen efecto insuficiente.

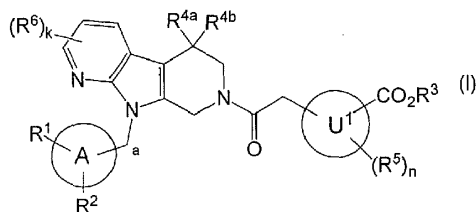
[Medios para resolver los problemas]

10 Los presentes inventores prestan atención a la ENPP2 como una nueva diana para la prevención o tratamiento del trastorno de expresión urinaria o la mejora de los síntomas del mismo, y estudiaron de forma intensiva, para hallar un compuesto inhibidor del mismo y, como resultado, hallaron compuestos representados por uno cualquiera
 15 seleccionado de la fórmula general (I), la fórmula general (II), la fórmula general (III), la fórmula general (IV), la fórmula general (V) y la fórmula general (VI) (en lo sucesivo en este documento se pueden abreviar como compuestos representados por uno cualquiera seleccionado de la fórmula general (I) a la fórmula general (VI)), sales de los mismos o solvatos de los mismos o profármacos de los mismos (en la presente memoria descriptiva, reciben el nombre de los presentes compuestos). Adicionalmente, los presentes inventores hallaron que los compuestos son
 20 eficaces en la prevención o el tratamiento del trastorno de expresión urinaria o la mejora de los síntomas del mismo, dando como resultado la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención es como se indica a continuación:

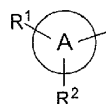
[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I):

25



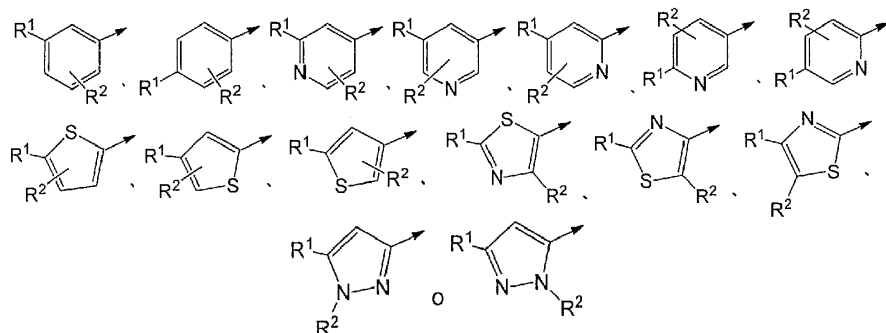
{en la que

30



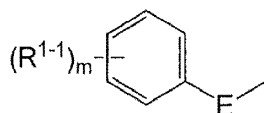
representa:

35



40

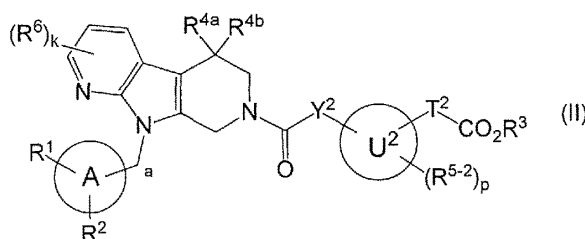
[en la que R¹ representa un grupo alquilo C2-4, un grupo dihalometilo, un grupo trihalometilo, un grupo dihalometoxi, un grupo trihalometoxi, o



(en la que E representa un enlace o un átomo de oxígeno; R¹⁻¹ representa un grupo dihalometilo, un grupo trihalometilo, un grupo dihalometoxi o un grupo trihalometoxi; m representa un número entero de cero o uno);

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo; el enlace representado por una flecha se une al grupo metileno representado por "a" en la fórmula general (I), con la condición de que cuando el anillo A es benceno, cada uno de R¹ y R² unido a átomos de carbono adyacentes pueda formar tiofeno, junto con el benceno al que están unidos, o cuando el anillo A es tiofeno, cada uno de R¹ y R² unido a átomos de carbono adyacentes pueda formar un benceno, junto con los átomos de carbono a los que están unidos]; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4, cada uno de R^{4a} y R^{4b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, el Anillo U¹ representa benceno, ciclohexeno, piridina, ciclobutano, ciclopentano, tiofeno, biciclo[2, 2, 2]octano, biciclo[2, 2, 1]heptano, adamantina, piperidina, piperazina, diazabiciclo[2, 2, 1]heptano o un grupo tetrahidro piridina, R⁵ representa un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi o un grupo etoxi, R⁶ representa un átomo de halógeno o un grupo metilo, k representa un número entero de cero a tres, n representa un número entero de cero a tres, con la condición de que una pluralidad de grupos representados por R⁵ y R⁶ puedan ser iguales o diferentes, respectivamente}, una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

[2] Un compuesto representado por la fórmula general (II):

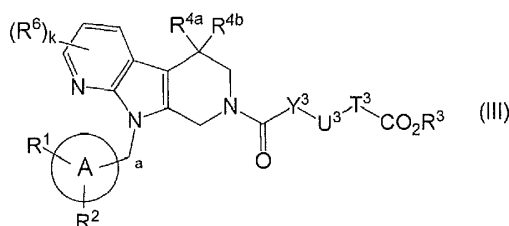


[en la que el anillo U² representa piperidina, piperazina, tiofeno, benceno, diazabiciclo[2, 2, 1] heptano o tetrahidropiridina, Y² representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo oximetileno, T² representa un enlace, un grupo oximetileno o un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷ (en la que R⁷ representa un grupo metilo.), R⁵⁻² representa un grupo metilo, p representa un número entero de cero a dos, y otros símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que T² no represente un grupo oximetileno cuando Y² representa un grupo etileno o un grupo oximetileno], una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

[3] El compuesto de acuerdo con el punto [2] que se ha mencionado anteriormente, en el que Y² representa un grupo metileno y T² representa un grupo oximetileno.

[4] El compuesto de acuerdo con el punto [2] que se ha mencionado anteriormente, en el que Y² representa un grupo oximetileno y T² representa un enlace o un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷ (donde R⁷ es como se ha definido anteriormente).

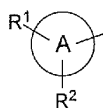
[5] Un compuesto representado por la fórmula general (III):



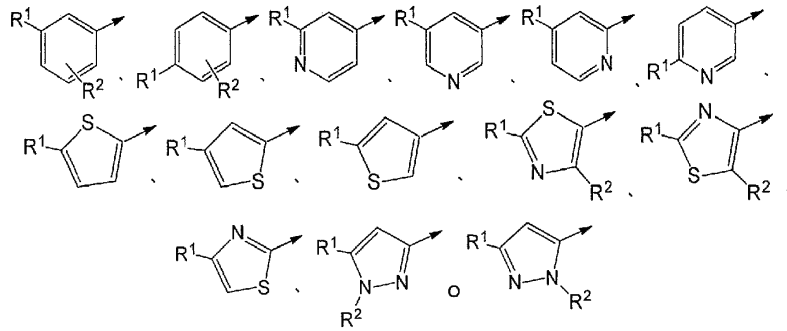
[en la que U³ representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno, Y³ representa un grupo metileno o un grupo etileno, T³ representa un grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷ (en la que R⁷ representa un grupo metilo, dos de R⁷ pueden formar ciclopropilo, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos cada uno), y otros símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que T³ no represente un grupo etileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷ cuando Y³ representa un grupo etileno], una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

[6] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [5] que se han mencionado anteriormente, en el que k representa cero.

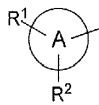
[7] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [6] que se han mencionado anteriormente, en el que



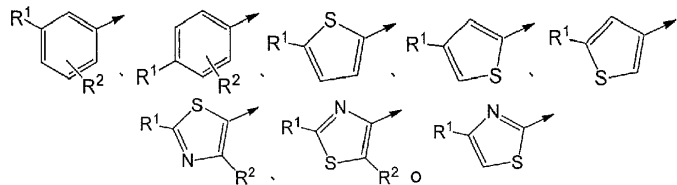
en la fórmula general (I) a (III) representa cada uno



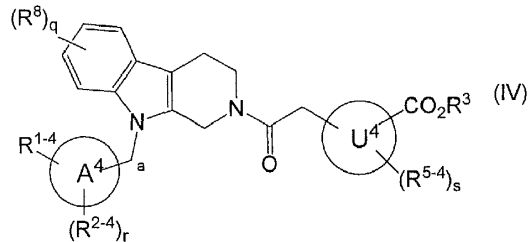
5 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente)
 [8] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [6] que se han mencionado anteriormente, en el que



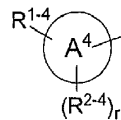
10 en la fórmula general (I) a (III) representa cada uno



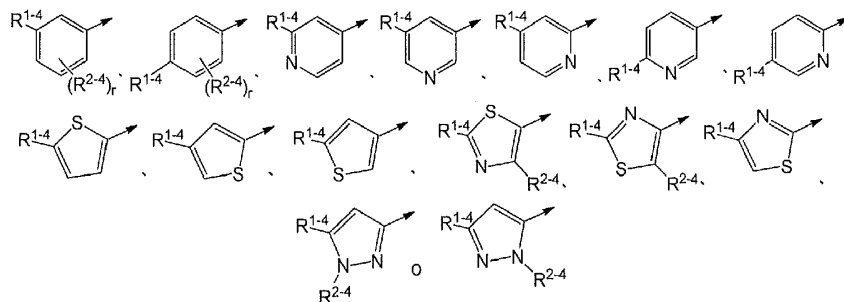
15 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente).
 [9] Un compuesto representado por la fórmula general (IV):



20 [en la que



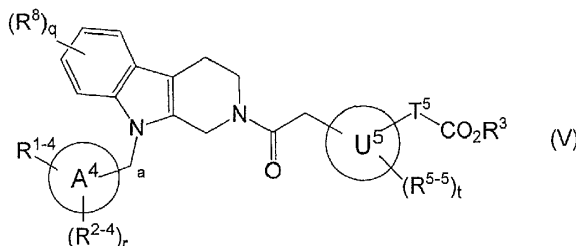
25 representa



30

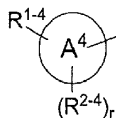
(en las que R^{1-4} representa un átomo de halógeno, un grupo dihalometilo, un grupo trihalometilo, un grupo dihalometoxi, un grupo trihalometoxi, un grupo fenilo o un grupo fenoxi, R^{2-4} representa un átomo de halógeno o un grupo metilo, r representa un número entero de cero a dos, con la condición de que una pluralidad de grupos representados por R^{2-4} puedan ser iguales o diferentes, respectivamente.), el anillo U^4 representa benceno, ciclopentano, biciclo[2, 2, 2]octano, biciclo[2, 2, 1]heptano o piperidina, R^{5-4} representa un grupo metilo o un grupo metoxi, R^8 representa un átomo de halógeno, q representa un número entero de cero a dos, s representa un número entero de cero a tres, y otros símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que una pluralidad de grupos representados por R^{5-4} puedan ser iguales o diferentes, respectivamente], una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

[10] Un compuesto representado por la fórmula general (V):

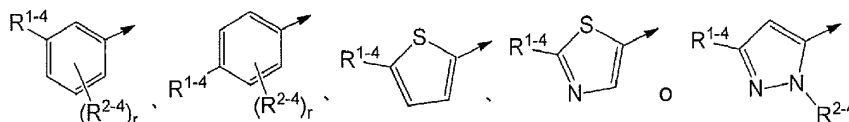


[en la que el anillo U^5 representa piperidina, piperazina o benceno, T^5 representa un grupo oximetileno o un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos R^7 (en la que R^7 es como se ha definido anteriormente.), R^{5-5} representa un grupo metilo, t representa un número entero de cero a tres, y otros símbolos son como se han definido anteriormente], una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

[11] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [9] a [10] que se han mencionado anteriormente, en el que

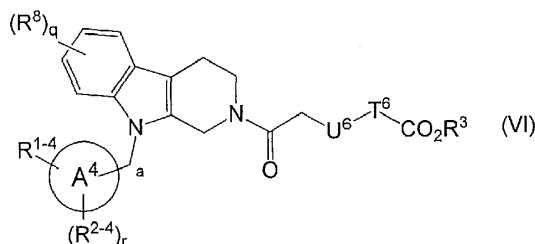


en la fórmula general (IV) o (V) representa



(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente).

[12] Un compuesto representado por la fórmula general (VI):



[en la que U^6 representa un metileno o un átomo de oxígeno, T^6 representa un etileno opcionalmente sustituido con uno o dos R^7 (en la que R^7 es como se ha definido anteriormente), y otros símbolos son como se han definido anteriormente], una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

[13] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [8] que se han mencionado anteriormente, en el que R^1 en la fórmula general (I) a (III) representa un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxilo, un grupo fenilo o un grupo fenoxi.

[14] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [9] a [12] que se han mencionado anteriormente, en el que R^{1-4} en la fórmula general (IV) a (VI) representa un átomo de halógeno, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxilo, un grupo fenilo o un grupo fenoxi.

[15] El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [14] que se han mencionado anteriormente, en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno.

[16] El compuesto de acuerdo con el punto [13] que se ha mencionado anteriormente, en el que el compuesto

representado por la fórmula general (I) es:

- (1) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
- 5 (2) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
- (3) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
- 10 (4) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- (5) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- (6) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- 15 (7) ácido 4-{2-[9-(3-etilencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- (8) ácido 4-{2-[9-(3-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- 20 (9) ácido 4-(2-{9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- (10) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- (11) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)-2-piridincarboxílico,
- 25 (12) ácido 4-(2-{9-[[5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
- (13) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)-2-piridincarboxílico,
- (14) ácido 1-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)-4-piperidincarboxílico,
- 30 (15) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico, o
- (16) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)benzoico.
- 35

[17] El compuesto de acuerdo con el punto [13] que se ha mencionado anteriormente, en el que el compuesto representado por la fórmula general (III) es:

- (1) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico, o
- 40 (2) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etoxi)propanoico.

[18] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por uno cualquiera seleccionado entre la fórmula general (I) a (VI), una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo como un principio activo.

[19] Un agente para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de excreción urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, algia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide, que contiene un compuesto representado por uno cualquiera seleccionado de las fórmulas generales (I) a (VI), una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo como principio activo.

[20] Un inhibidor de la ENPP2, que contiene un compuesto representado por uno cualquiera seleccionado de las fórmulas generales (I) a (VI), una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo como principio activo.

[21] Un compuesto representado por uno cualquiera seleccionado de las fórmulas generales (I) a (VI), una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo, para prevenir y/o tratar el trastorno de excreción urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, algia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide.

[22] Uso de un compuesto representado por uno cualquiera seleccionado de las fórmulas generales (I) a (VI), una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de expresión urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, algia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide.

[23] Un compuesto representado por uno cualquiera seleccionado de las fórmulas generales (I) a (IV), una sal del mismo o un solvato del mismo o un profármaco del mismo para su uso en un método para la prevención o el tratamiento del trastorno de excreción urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, algia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide.

[24] Un compuesto representado por uno cualquiera de las fórmulas generales (I) a (IV), o una sal del mismo o

un solvato del mismo o un profármaco del mismo para su uso en un método para la inhibición de la actividad de ENPP2, en un paciente con una enfermedad que se puede prevenir y/o tratar mediante la inhibición de la actividad de la ENPP2.

5 **[Efecto de la invención]**

El presente compuesto es un agente eficaz para la prevención o el tratamiento del trastorno de excreción urinaria, en particular, un trastorno de excreción urinaria acompañado por prostatomegalia, y/o la mejora de los síntomas del mismo.

10

[Descripción de las realizaciones]

La presente invención se explicará en detalle a continuación.

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del átomo halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de los grupos alquilo C1-4 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo alquilo C2-4 incluyen un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo.

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo dihalometilo incluyen un grupo difluorometilo y un grupo clorofluorometilo.

30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo trihalometilo incluyen un grupo triclorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo diclorobromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo tribromometilo, un grupo dibromoclorometilo y un grupo dibromofluorometilo.

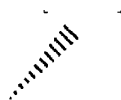
En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo dihalometoxi incluyen un grupo difluorometoxi, y un grupo clorofluorometoxi.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo trihalometoxi incluyen un grupo triclorometoxi, un grupo diclorofluorometoxi, un grupo diclorobromometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluoroclorometoxi, un grupo bromodifluorometoxi, un grupo tribromometoxi, un grupo dibromoclorometoxi y un grupo dibromofluorometoxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo oximetileno incluyen -CH₂O y -OCH₂-.

40

En la presente invención, a menos que se indique explícitamente otra cosa, como es evidente para un experto en la técnica, un símbolo:



45 representa que un sustituyente está unido a un lado opuesto de un plano de papel (es decir, la configuración α),



representa que un sustituyente está unido a un lado cercano de un plano de papel (es decir, la configuración β), y



50

representa la configuración α, la configuración β o una mezcla arbitraria de las mismas.

Del presente compuesto, un compuesto representado por la fórmula general (I) es preferiblemente:

- 55
- (1) ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico,
 - (2) ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico,
 - (3) ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-

- il)etil)ciclohexanocarboxílico,
 (4) ácido cis-4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 5 (5) ácido cis-4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (6) ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
 (7) ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
 10 (8) ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
 (9) ácido trans-4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (10) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 15 (11) ácido trans-4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (12) ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 20 (13) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (14) ácido trans-4-(2-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 25 (15) ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (16) ácido trans-4-[2-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 (17) ácido cis-4-[2-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 30 (18) ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (19) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (20) ácido cis-4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 35 (21) ácido trans-4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (22) ácido cis-4-(2-{9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 40 (23) ácido trans-4-(2-{9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (24) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 45 (25) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (26) ácido 2-etoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (27) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 50 (28) ácido cis-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclobutanocarboxílico,
 (29) ácido trans-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclobutanocarboxílico,
 (30) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 55 (31) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (32) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 60 (33) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (34) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (35) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 65 (36) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-

- pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 (37) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 (38) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 5 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 (39) ácido (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-
 oxoetil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico,
 (40) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 10 (41) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (42) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (43) ácido (1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 15 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 (44) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 (45) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 20 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico,
 (46) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxílico,
 (47) ácido 4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-
 b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 25 (48) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-
 b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (49) ácido 4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-
 b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (50) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-
 30 oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (51) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (52) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 35 (53) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (54) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (55) ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-
 40 oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (56) ácido 4-{2-[9-(3-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-
 oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (57) ácido 4-(2-{9-[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il)-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 45 (58) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-
 oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (59) ácido 4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (60) ácido 4-{2-[9-(4-bifenililmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-
 50 oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (61) ácido 4-{2-oxo-2-[9-(3-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (62) ácido 5-[2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]-2-
 55 piridincarboxílico,
 (63) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il}etil)-2-piridincarboxílico,
 (64) ácido 5-(2-{9-[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il)-2-oxoetil)-2-piridincarboxílico,
 60 (65) ácido 4-(2-{9-[5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-
 il)-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (66) ácido 3-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-
 b]piridin-7-il}etil)-1-adamantanocarboxílico,
 (67) ácido 5-(2-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-
 65 oxoetil)-2-piridincarboxílico,
 (68) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-
 2-piridincarboxílico,
 (69) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-

- il}etil)-2-piridincarboxílico,
 (70) ácido 5-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-2-piridincarboxílico,
 (71) ácido 5-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-2-piridincarboxílico,
 5 (72) ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-2-metilbenzoico,
 (73) ácido 2-metil-4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}benzoico,
 10 (74) ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-metilbenzoico,
 (75) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[[2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico,
 (76) ácido 1-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 15 (77) ácido 1-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidincarboxílico,
 (78) ácido 1-(2-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 20 (79) ácido 1-(2-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (80) ácido 1-(2-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (81) ácido 1-(2-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 25 (82) ácido 4-metil-1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 (83) ácido 4-hidroxi-1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 30 (84) ácido 4-metoxi-1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 (85) ácido rel-{(3R,5S)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1-piperazinil}acético,
 (86) ácido 1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridincarboxílico,
 35 (87) ácido 1-(2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidincarboxílico,
 (88) ácido 1-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidincarboxílico,
 40 (89) ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (90) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (91) ácido trans-4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-1-metilciclohexanocarboxílico,
 45 (92) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]ciclohexanocarboxílico,
 (93) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 50 (94) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]ciclohexanocarboxílico,
 (95) ácido cis-4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-1-metilciclohexanocarboxílico,
 (96) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 55 (97) ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (98) ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 60 (99) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]ciclohexanocarboxílico,
 (100) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]ciclohexanocarboxílico,
 (101) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]ciclohexanocarboxílico,
 65 (102) ácido cis-1-metil-4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-

- pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 (103) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (104) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 5 (105) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (106) ácido trans-1-metil-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 10 (107) ácido cis-1-hidroxi-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (108) ácido trans-1-hidroxi-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (109) ácido 2-cloro-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 15 (110) ácido 2-fluoro-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (111) ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 20 (112) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (113) ácido 3-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (114) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico,
 25 (115) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (116) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 30 (117) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (118) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (119) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 35 (120) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (121) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 40 (122) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-2-metilbenzoico,
 (123) ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 45 (124) ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (125) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (126) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 50 (127) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (128) ácido 2-metoxi-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico,
 (129) ácido 2-metil-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico,
 55 (130) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (131) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico,
 60 (132) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (133) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (134) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 65 (135) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-

- b]piridin-7-il}etil}benzoico,
 (136) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2,6-dimetoxibenzoico,
 (137) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}benzoico,
 (138) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}benzoico,
 (139) ácido 2-metoxi-4-(2-{9-[4-(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}benzoico,
 (140) ácido 2-metoxi-4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}benzoico,
 (141) ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-2-metoxibenzoico,
 (142) ácido 1-(2-{9-[4-(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos, más preferiblemente:

- (1) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (2) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (3) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (4) ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (5) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (6) ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (7) ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (8) ácido 4-{2-[9-(3-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (9) ácido 4-(2-{9-[4-(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (10) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (11) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-2-piperidincarboxílico,
 (12) ácido 4-(2-{9-[5-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (13) ácido 5-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-2-piperidincarboxílico,
 (14) ácido 1-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-4-piperidincarboxílico,
 (15) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}ciclohexanocarboxílico, o
 (16) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}benzoico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos.

Del presente compuesto, un compuesto representado por la fórmula general (II) es preferiblemente:

- (1) ácido [4-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-1-piperidinil]acético,
 (2) ácido {3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}fenil}acético,
 (3) ácido 4-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propil}benzoico,
 (4) ácido 3-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propil}benzoico,
 (5) ácido 2-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propil}benzoico,
 (6) ácido 5-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propil}-2-tiofenocarboxílico,
 (7) ácido {4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil}fenil}acético,

- (8) ácido {2-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]fenil}acético,
- (9) clorhidrato del ácido (4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-1-piperidinil)acético,
- 5 (10) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperidinil]acético,
- (11) ácido [4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperidinil]acético,
- (12) ácido [1-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
- 10 (13) ácido [1-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidinil]acético,
- (14) ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
- 15 (15) ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
- (16) ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
- (17) ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
- 20 (18) ácido [4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperazinil]acético,
- (19) ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
- 25 (20) ácido [4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
- (21) ácido [4-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
- (22) ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
- 30 (23) ácido [4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
- (24) ácido rel-{(2R,6S)-2,6-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperazinil]acético,
- 35 (25) ácido (1-[2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidinil]acético,
- (26) ácido [4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperazinil]acético,
- (27) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
- 40 (28) ácido [1-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidinil]acético,
- (29) ácido [1-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
- 45 (30) ácido [(1S,4S)-5-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]acético,
- (31) ácido 2-metil-2-{4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]fenil}propanoico,
- 50 (32) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)fenoxi]acético,
- (33) ácido (4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi}fenil)acético,
- (34) ácido [4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)fenil]acético,
- 55 (35) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)fenil]acético,
- (36) ácido [3-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)fenil]acético,
- (37) ácido [3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)fenil]acético,
- 60 (38) ácido [3-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)fenoxi]acético,
- (39) ácido [3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)fenoxi]acético,
- 65 (40) ácido (4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)fenil]acético,

- (41) ácido {3-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etoxi]fenil}acético, o
 (42) ácido {4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenoxi}acético, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos.

Del presente compuesto, un compuesto representado por la fórmula general (III) es preferiblemente:

- (1) ácido 6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
 (2) ácido 6-(9-[[3-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
 (3) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
 (4) ácido 6-[9-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (5) ácido 6-[9-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (6) ácido 6-[9-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (7) ácido 6-(9-[[3-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (8) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
 (9) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
 (10) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-2-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (11) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (12) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
 (13) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
 (14) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (15) ácido 6-{9-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (16) ácido 6-{9-[4-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (17) ácido 6-{9-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (18) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (19) ácido 6-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (20) ácido 6-{9-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (21) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[4-metil-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
 (22) ácido 6-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (23) ácido 6-{9-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (24) ácido 6-{9-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (25) ácido 6-{9-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (26) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
 (27) ácido 6-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (28) ácido 6-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (29) ácido 6-{9-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,

- (30) ácido 6-{9-[3-cloro-5-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (31) ácido 6-{9-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 5 (32) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (33) ácido 6-{9-[2-fluoro-5-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 10 (34) ácido 6-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (35) ácido 6-{9-[2-fluoro-3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (36) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- 15 (37) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (38) ácido 6-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 20 (39) ácido 6-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (40) ácido 6-{9-[4-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 25 (41) ácido 6-[9-(4-isopropilencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (42) ácido 6-[9-(4-isopropoxiencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (43) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-(3-fenoxiencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
- 30 (44) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-(4-fenoxiencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
- (45) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (46) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- 35 (47) ácido 2,2-dimetil-6-(9-{[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
- (48) ácido 2,2-dimetil-6-(9-{[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
- (49) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- 40 (50) ácido 6-[9-(3-etilencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (51) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
- 45 (52) ácido 2,2-dimetil-6-[9-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
- (53) ácido 2,2-dimetil-6-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
- 50 (54) ácido 6-{9-[4-(difluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3,3-dimetil-6-oxohexanoico,
- (55) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
- (56) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
- 55 (57) ácido 6-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3,3-dimetil-6-oxohexanoico,
- (58) ácido 6-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3,3-dimetil-6-oxohexanoico,
- 60 (59) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
- (60) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (61) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- 65 (62) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,

- (63) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (64) ácido 3-(2-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 5 (65) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (66) ácido 3-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico
 10 (67) ácido 3-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 (68) ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (69) ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 15 (70) ácido 2,2-dimetil-3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)propanoico,
 (71) ácido 2,2-dimetil-3-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 20 (72) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (73) ácido 3-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 (74) ácido 2-metil-2-(3-oxo-3-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propoxi)propanoico,
 25 (75) ácido 2-(3-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3-oxopropoxi)-2-metilpropanoico,
 (76) ácido 2-(3-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3-oxopropoxi)-2-metilpropanoico,
 30 (77) ácido 2-metil-2-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propoxi)propanoico,
 (78) ácido 2-metil-2-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propoxi)propanoico,
 (79) ácido 1-[4-oxo-4-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)butil]ciclopropanocarboxílico,
 35 (80) ácido 1-[4-oxo-4-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)butil]ciclopropanocarboxílico,
 (81) ácido 1-[4-oxo-4-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)butil]ciclopropanocarboxílico, o
 40 (82) ácido 1-[4-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-4-oxobutil]ciclopropanocarboxílico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos, más preferiblemente:
- (1) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico, o
 45 (2) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos.

Del presente compuesto, un compuesto representado por la fórmula general (IV) es preferiblemente:

- 50 (1) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (2) ácido 4-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}benzoico,
 55 (3) ácido 4-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]benzoico,
 (4) ácido 4-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}benzoico,
 (5) ácido 4-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 60 (6) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (7) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (8) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 65 (9) ácido (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico,

- (10) ácido 4-[2-(8-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (11) ácido 4-{2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 5 (12) ácido 4-[2-(6-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (13) ácido 4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (14) ácido 4-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 10 (15) ácido 4-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (16) ácido 1-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico,
 15 (17) ácido 1-(2-{8-fluoro-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (18) ácido 1-{2-[9-(3,5-diclorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico,
 20 (19) ácido 1-(2-{8-fluoro-9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (20) ácido 1-(2-{9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (21) ácido 1-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidincarboxílico,
 25 (22) ácido 1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 (23) ácido 1-(2-{9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-metil-4-piperidincarboxílico,
 (24) ácido 4-metil-1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 30 (25) ácido 1-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-metil-4-piperidincarboxílico,
 (26) ácido 1-(2-{8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 35 (27) ácido 1-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidincarboxílico,
 (28) ácido 4-[2-(8-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2-metoxibenzoico,
 (29) ácido 4-(2-{8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico,
 40 (30) ácido 4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2-metoxibenzoico,
 (31) ácido 4-[2-(8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2-metoxibenzoico, o
 (32) ácido 4-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos.

Del presente compuesto, un compuesto representado por la fórmula general (V) es preferiblemente:

- (1) ácido {4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperidinil}acético,
 50 (2) ácido {4-[2-(8-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperidinil}acético,
 (3) ácido [1-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidinil}acético,
 55 (4) ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil}acético,
 (5) ácido (1-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil}acético,
 (6) ácido [1-(2-{8-fluoro-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil}acético,
 60 (7) ácido (1-{2-[9-(3,5-diclorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil}acético,
 (8) ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil}acético,
 (9) ácido [1-(2-{8-fluoro-9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil}acético,
 65 (10) ácido [1-(2-{9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-

- piperidinil]acético,
 (11) ácido {1-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 (12) ácido (4-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-1-piperazinil]acético,
 5 (13) ácido [4-(2-{8-fluoro-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (14) ácido (4-{2-[9-(3,5-diclorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-1-piperazinil]acético,
 10 (15) ácido [4-(2-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (16) ácido [4-(2-[8-fluoro-9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (17) ácido {1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidinil]acético,
 15 (18) ácido {4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-1-piperazinil]acético,
 (19) ácido rel-[(2R,6S)-4-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2,6-dimetil-1-piperazinil]acético,
 20 (20) ácido rel-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-1-piperazinil]acético,
 (21) ácido rel-[(2R,6S)-4-(2-[9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2,6-dimetil-1-piperazinil]acético,
 (22) ácido (1-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil]acético,
 25 (23) ácido [4-(2-{8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (24) ácido [1-(2-{8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
 30 (25) ácido (1-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil]acético,
 (26) ácido (1-{2-[8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil]acético,
 (27) ácido {4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperazinil]acético,
 (28) ácido {1-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 35 (29) ácido {4-[2-(8-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperazinil]acético,
 (30) ácido (4-{2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-1-piperazinil]acético,
 40 (31) ácido (1-{2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil]acético,
 (32) ácido {1-[2-(6-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 (33) ácido [4-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 45 (34) ácido [1-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético, o
 (35) ácido {4-[2-(6-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]fenoxi]acético, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos.
- 50 Del presente compuesto, un compuesto representado por la fórmula general (VI) es preferiblemente:
- (1) ácido 6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}hexanoico,
 (2) ácido 6-[6-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (3) ácido 6-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 55 (4) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)hexanoico,
 (5) ácido 6-{9-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (6) ácido 6-{9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 60 (7) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)hexanoico,
 (8) ácido 3-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico,
 (9) ácido 3-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico,
 65 (10) ácido 3-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetoxi]-2,2-

dimetilpropanoico, o

(11) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)hexanoico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos.

- 5 En la presente invención, a menos que se indique particularmente, se incluyen todos los isómeros. Por ejemplo, un grupo alquilo incluye un grupo lineal y un grupo ramificado. Además, un isómero, debido a la presencia de un carbono asimétrico, etc. (cuerpo R, S, configuración α , β , enantiómero, diastereómero), un cuerpo ópticamente activo que tiene rotación óptica (formas D, L, d y l), una forma polar por separación cromatográfica (forma polar alta, forma polar baja), un compuesto en equilibrio (por ejemplo, tautómero generado en un enlace amida, etc.), un isómero rotacional, una mezcla de ellos en una relación arbitraria, y una mezcla racémica se incluyen todos en la presente invención.

15 El compuesto representado por una cualquiera seleccionada entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) se convierte en una sal correspondiente mediante el método conocido. Como una sal, es preferible una sal soluble en agua. Los ejemplos de una sal adecuada incluyen sales de adición de ácidos (por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato, sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.), sales de un metal alcalino (potasio, sodio, etc.), sales de un metal alcalinotérreo (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio o sales de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.), etc.

25 El compuesto representado por un cualquiera seleccionado entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) y una sal del mismo también puede convertirse en un solvato. Es preferible que el solvato sea poco tóxico y soluble en agua. Los ejemplos de un solvato adecuado incluyen solvatos con agua, o un disolvente alcohólico (por ejemplo, etanol, etc.).

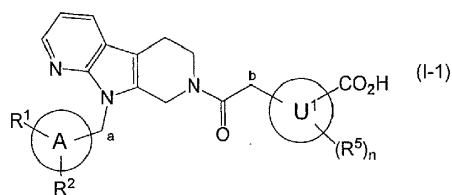
30 Y, el profármaco del compuesto, que no entra en el presente alcance, representado por una cualquiera de la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto representado por una cualquiera seleccionada entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) por una reacción con una enzima o ácido gástrico, etc. en un cuerpo vivo. Específicamente, los ejemplos incluyen, cuando el compuesto representado por una cualquiera de la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) tiene un grupo amino, compuestos en los que el grupo amino está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonizado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranoilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado o terc-butilado, cuando el compuesto representado por una cualquiera seleccionada entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) tiene un grupo hidroxilo, compuestos en los que el grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, o dimetilaminometilcarbonilado y, cuando el compuesto representado por una cualquiera seleccionada entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) tiene un grupo carboxi, compuestos en los que el grupo carboxi está etilesterificado, fenilesterificado, carboximetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloximetilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxicarbonilesterificado o metilamidado, y estos compuestos pueden producirse mediante el método conocido. Y, el profármaco anterior del compuesto representado por una cualquiera seleccionada entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) puede ser cualquiera de un hidrato y un no hidrato. Como alternativa, el profármaco anterior del compuesto representado por una cualquiera seleccionada entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) puede ser un compuesto que se cambia en el compuesto representado por la fórmula general (I) en la condición fisiológica, como se describe en "Development of Medicaments", vol. 7 "Molecular Design", pág. 163-198, publicado por HirokawaShoten en 1990.

50 Además, cada átomo que constituye el compuesto representado por uno seleccionado entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) puede estar sustituido con un isótopo del mismo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.), etc.

[PROCESO PARA PRODUCIR EL PRESENTE COMPUESTO]

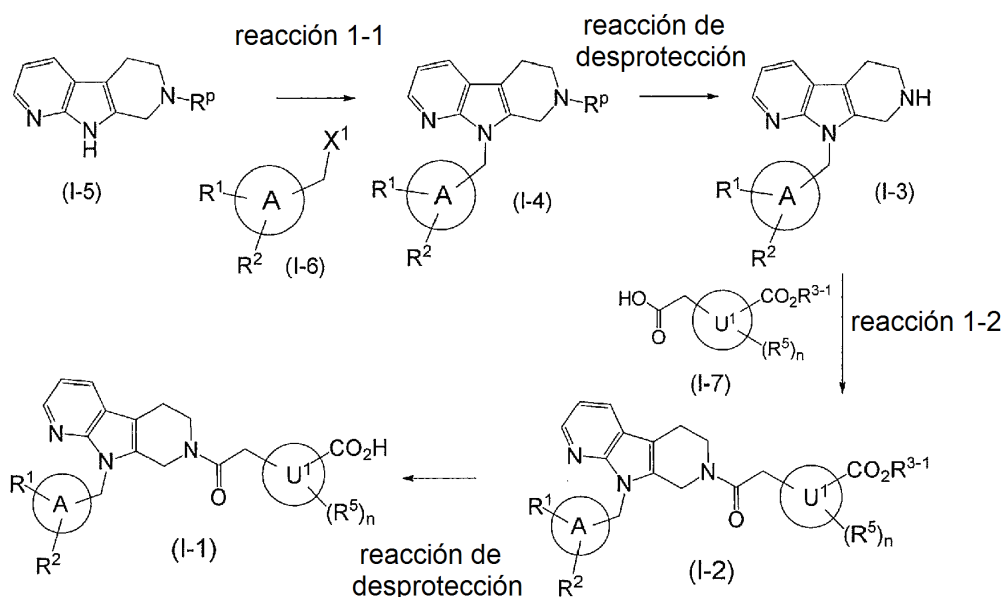
55 El compuesto representado por uno cualquiera seleccionado entre la fórmula general (I) a la fórmula general (VI) puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente método, el método mostrado en los Ejemplos o un método de acuerdo con los mismos.

60 Del compuesto representado por la fórmula general (I), un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) (excepto para un compuesto en el que el átomo en el anillo U¹ unido al grupo metileno representado por "b" en la fórmula general (I-1) es un átomo de nitrógeno) puede producirse por el método mostrado en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 1.

Fórmula de la etapa de reacción 1



(en la que R^P representa un grupo protector para un grupo amino (por ejemplo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo fluorenilcarbonilo, grupo tritilo, grupo o-nitrobenenosulfenilo, etc.), X¹ representa un átomo de halógeno, R³⁻¹ representa un grupo alquilo C1-4, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 1-1 se conoce, y puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (I-5) y un compuesto representado por la fórmula general (I-6) a 0 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahydrofurano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, ciclohexano, éter dietílico, dioxano, acetona, etil metil cetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, acetato de etilo, etc.) y en presencia o ausencia de un catalizador (por ejemplo, yoduro potásico, yoduro sódico, yoduro de tetrabutilamonio, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico, etc.).

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 1-2 se conoce, y puede realizarse, por ejemplo, mediante un método usando un agente de condensación, un método que usa haluro de ácido, un método que usa un anhídrido de ácido mixto, etc.

El método que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (I-3) y un compuesto representado por la fórmula general (I-7) a 0 °C a una temperatura de reflujo usando un agente de condensación (por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), dicloruro de etileno (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinio yodo, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (PPA), etc.) y usando o no 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) o sin un disolvente y en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, etc.).

El método que usa haluro de ácido se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (I-7) con un agente de haluración de ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) a -20 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano, etc.) o sin un disolvente, y haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con un compuesto representado por la fórmula general (I-3) a 0 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico

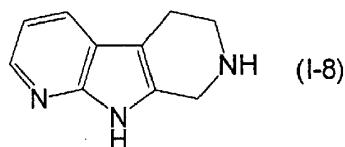
(por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.). Como alternativa, el método que usa haluro de ácido también puede realizarse haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con un compuesto representado por la fórmula general (I-3) a 0 °C a una temperatura de reflujo usando una solución alcalina acuosa (por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico o una solución de hidróxido sódico, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, etc.) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, sal de amonio cuaternario, tal como cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trioctilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio, etc., y otros).

Por otro lado, el método que usa un anhídrido de ácido mixto también puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (I-7) con haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.), o un derivado de ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.) a 0 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin un disolvente en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.), y haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto resultante con un compuesto representado por la fórmula general (I-3) a 0 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.).

Es deseable que estas reacciones se realicen todas en la atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.

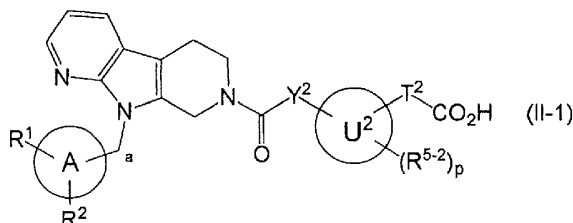
La reacción de desprotección, por ejemplo, en el caso de una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina, puede realizarse, por ejemplo, de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano, etc.) usando hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), hidróxido de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o carbonato (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto representado por la fórmula general (I-1) (siempre que se excluya el compuesto en el que el átomo en el anillo U¹ que está unido al grupo metileno representado por b en la fórmula general (I-1) es un átomo de nitrógeno) también puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-8):

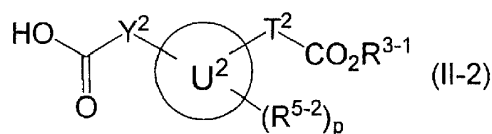


y un compuesto representado por la fórmula general (I-7) a una reacción similar a la reacción 1-2 en la fórmula de la etapa de reacción 1 y sometiendo el producto de reacción resultante a una reacción similar a la reacción 1-1 en la fórmula de la etapa de reacción 1 usando el compuesto representado por la fórmula general (I-6), seguido de someter el producto de reacción resultante a una reacción de desprotección.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (II), un compuesto representado por la fórmula general (II-1) (con la condición de que se excluya el compuesto en el que el átomo en el anillo U² que está unido a Y² en la fórmula general (II-1) es un átomo de nitrógeno):

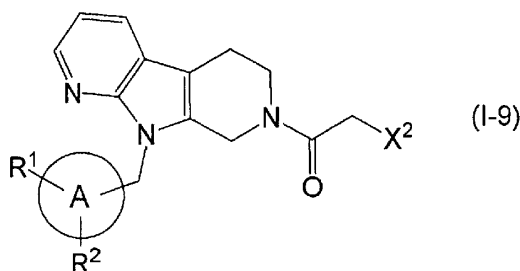


(en la que todos los símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-3) y un compuesto representado por la fórmula general (II-2):

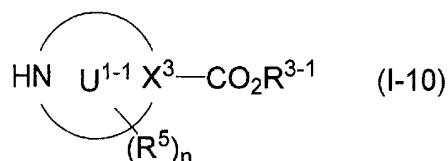


5 (en la que todos los símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) a una reacción similar a la reacción 1-2 en la fórmula de la etapa de reacción 1 y después sometiendo el producto de reacción resultante a una reacción de desprotección.

10 Por otro lado, entre los compuestos representados por la fórmula general (I-1), el compuesto en el que el átomo en el anillo U¹ que está unido al grupo metileno representado por b es un átomo de nitrógeno, puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-9):

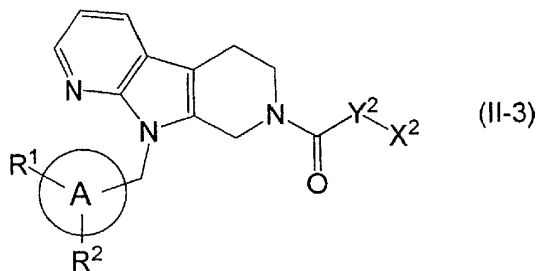


15 (en la que X² representa un átomo de halógeno y otros símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula general (I-10):

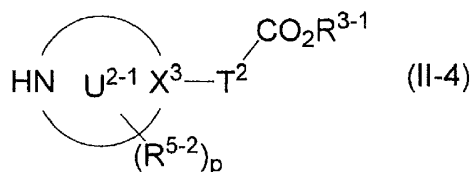


20 (en la que el anillo U¹⁻¹ representa piperidina, piperazina, diazabicyclo[2,2,1]heptano o tetrahidropiridina, X³ representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y otros símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) a una reacción similar a la reacción 1-1 en la fórmula de la etapa de reacción 1 y después sometiendo el producto de reacción resultante a una reacción de desprotección.

25 De forma análoga, entre los compuestos representados por la fórmula general (II-1), el compuesto en el que el átomo en el anillo U² que está unido a Y² es un átomo de nitrógeno, puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (II-3):



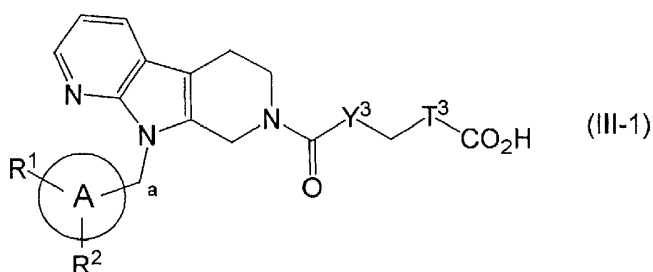
30 (en la que todos los símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula general (II-4):



35 (en la que el anillo U²⁻¹ representa piperidina, piperazina, diazabicyclo[2,2,1]heptano o tetrahidropiridina y otros símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) a una reacción similar a la

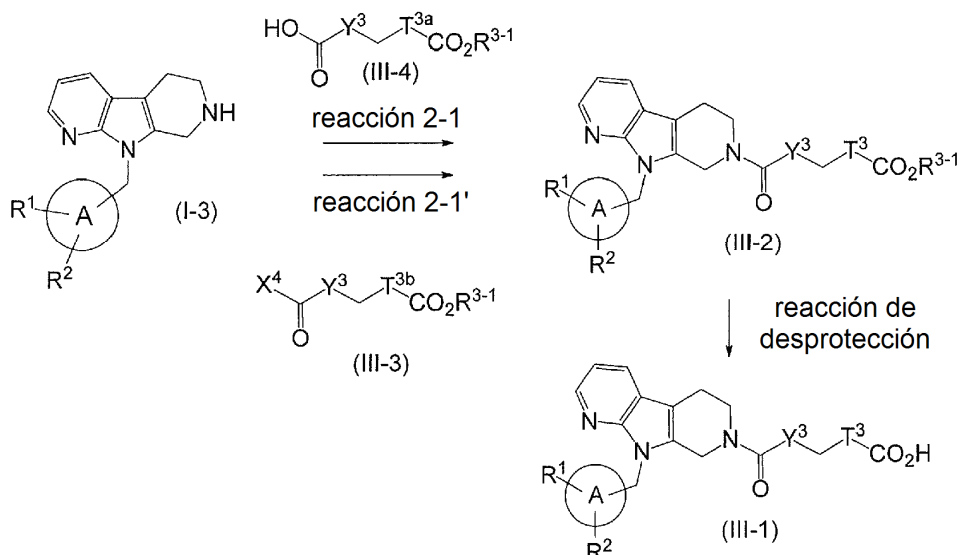
reacción 1-1 en la fórmula de la etapa de reacción 1 y después sometiendo el producto de reacción resultante a una reacción de desprotección.

5 Entre los compuestos representados por la fórmula general (III), un compuesto representado por la fórmula general (III-1):



10 (en la que todos los símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse por el método mostrado en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 2.

Fórmula de la etapa de reacción 2

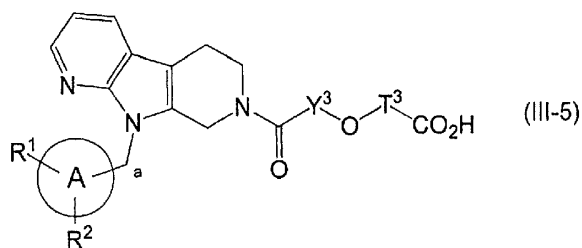


15 (en la que X⁴ representa un átomo de halógeno, T^{3a} representa un grupo metileno o un grupo etileno sustituido con uno o dos grupos R⁷, T^{3b} representa un grupo metileno o un grupo etileno sin sustituir, y otros símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente).

20 En la fórmula de la etapa de reacción 2, la reacción 2-1' se conoce y puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (I-3) con un compuesto representado por la fórmula general (III-3) a -20 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, etc.). Como alternativa, la reacción también puede realizarse
25 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (I-3) con un compuesto representado por la fórmula general (III-3) a 0 °C a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico etc.) usando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico, una solución acuosa de hidróxido sódico, etc.). A este respecto, la reacción de desprotección puede realizarse de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente.

30 Por otro lado, en la fórmula de la etapa de reacción 2, la reacción 2-1 puede realizarse de una manera similar a la reacción 1-2 en la etapa de reacción 1 que se ha descrito anteriormente.

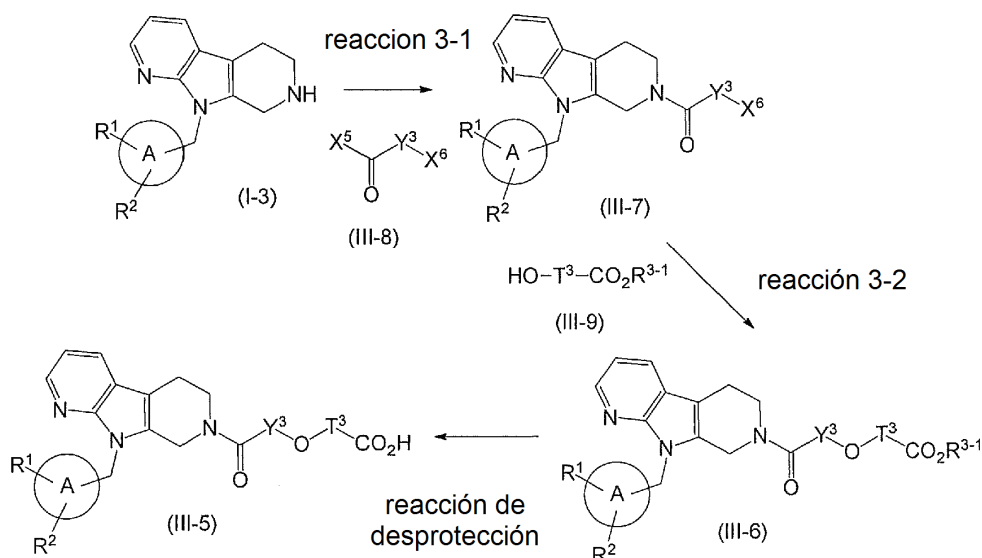
Entre los compuestos representados por la fórmula general (III), un compuesto representado por la fórmula general (III-5):



(en la que todos los símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse por el método mostrado en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 3.

5

Fórmula de la etapa de reacción 3



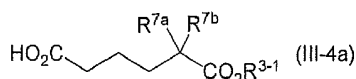
(en la que X⁵ y X⁶ representan un átomo de halógeno, respectivamente y otros símbolos representan los mismos significados que se han definido anteriormente).

10

En la fórmula de la etapa de reacción 3, la reacción 3-1 puede realizarse de una manera similar a la reacción anterior 2-1' y la reacción 3-2 puede realizarse de una manera similar a la reacción anterior 1-1,

15

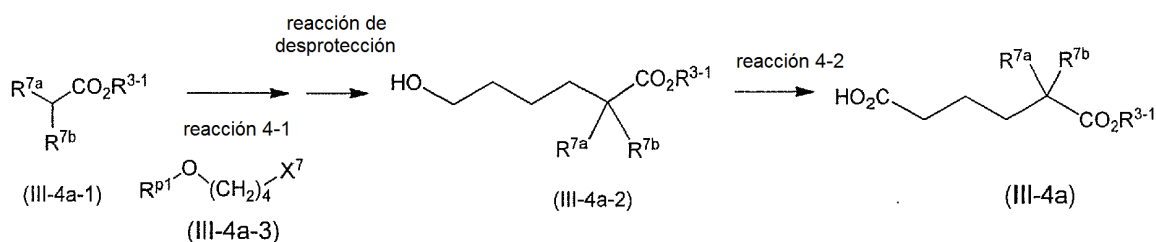
Del compuesto representado por la fórmula general (III-4) en la fórmula de la etapa de reacción 2, un compuesto representado por la fórmula general (III-4a):



20

(en la que, R^{7a} y R^{7b} representan un grupo metileno, respectivamente, y otros símbolos son como se han definido anteriormente) puede producirse por el método mostrado en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 4.

Fórmula de la etapa de reacción 4

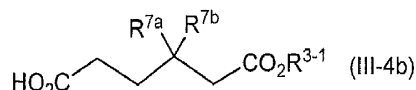


25

(en la que, X⁷ representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno etc.), R^{P1} representa un grupo protector para un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo bencilo o un grupo tetrahidropiraniolo,

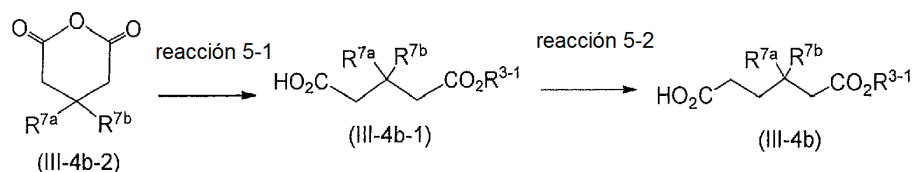
etc.), y otros símbolos son como se han definido anteriormente.)

- En la fórmula de la etapa de reacción 4, la reacción 4-1 se conoce, y puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (III-4a-1) y un compuesto representado por la fórmula general (III-4a-3) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, ciclohexano, éter dietílico, dioxano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida sódica, etc.).
- 10 Por otro lado, del compuesto representado por la fórmula general (III-4), un compuesto representado por la fórmula general (III-4b):



- 15 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede producirse por el método mostrado en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 5.

Fórmula de la etapa de reacción 5



- 20 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente.)

En la fórmula de la etapa de reacción 5, la reacción 5-1 se conoce, y puede realizarse, por ejemplo, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, etc.) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, etc.). Y la reacción 5-2 se conoce, y puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (III-4b-1) con un agente de haluración de ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc.) o sin un disolvente, haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) en presencia de un agente de diazometilación (por ejemplo, diazometano, trimetilsilildiazometano, etc.), y sometiendo la diazometil cetona resultante a una reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, etc.) o sin un disolvente en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletamina, etc.).

- 35 Por otro lado, el compuesto representado por la fórmula general (IV) puede producirse mediante el mismo método que el método que se ha mencionado anteriormente para producir el compuesto representado por la fórmula general (I-1) o la fórmula general (II-2). El compuesto representado por la fórmula general (V) puede producirse mediante el mismo método que el método que se ha mencionado anteriormente para producir el compuesto representado por la fórmula general (II-1). El compuesto representado por la fórmula general (VI) puede producirse mediante el mismo método que el método que se ha mencionado anteriormente para producir el compuesto representado por la fórmula general (III-1) o la fórmula general (III-2), o la fórmula general (III-5) o la fórmula general (III-6).

En la fórmula de la etapa de reacción anterior, puede realizarse un método de introducción de un grupo protector en un grupo amino mediante el método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999, por ejemplo, en la introducción de un grupo protector, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo fluorenilcarbonilo, un grupo tritilo, un grupo o-nitrobenzenosulfenilo, etc. de R^p , puede realizarse por una reacción de -50 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo o agua, usando dicarbonato de di-terc-butilo, cloruro de benciloxicarbonilo, cloruro de fluorenilcarbonilo, cloruro de tritilo, cloruro de o-nitrobenzenosulfenilo, o similares, respectivamente. Después de esto, si es necesario, la introducción puede realizarse usando una base tal como aminas tales como trietilamina, diisopropiletamina y similares, sales de ácidos orgánicos, tales como 2-etilhexanoato sódico y 2-etilhexanoato potásico, o bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico y carbonato potásico.

55

En la fórmula de la etapa de reacción anterior, una reacción de desprotección de un grupo protector para un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo amino se conoce bien, y los ejemplos incluyen una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina, una reacción de desprotección en condiciones ácidas, una reacción de desprotección por hidrogenólisis, una reacción de desprotección de un grupo sililo, una reacción de desprotección usando un metal, una reacción de desprotección usando un organometal y similares.

Por ejemplo, la reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se realiza a una temperatura de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano en solitario, o en un disolvente mixto que consiste en una pluralidad de disolventes entre ellos a una relación arbitraria) usando hidróxido de un metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), hidróxido de un metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos.

Por otro lado, la reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, acetato de etilo o anisol en solitario, o un disolvente mixto que consiste en una pluralidad de disolventes entre ellos en una relación arbitraria) en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.), o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.).

La reacción de desprotección por hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 200 °C en un disolvente (disolvente de éter (tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), un disolvente de alcohol (metanol, etanol, etc.), un disolvente de benceno (benceno, tolueno, etc.), un disolvente de cetona (acetona, metil etil cetona, etc.), un disolvente de nitrilo (acetonitrilo, etc.), un disolvente de amida (N,N-dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de dos o más de ellos), en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.), en la atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria o presión aumentada, o en presencia de formiato amónico.

La reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico que es miscible con agua (tetrahidrofurano o acetonitrilo en solitario, o un disolvente mixto que consiste en una pluralidad de disolventes entre ellos en una relación arbitraria) usando fluoruro de tetrabutilamonio.

La reacción de desprotección que usa un metal se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40 °C en un disolvente ácido (ácido acético, tampón que tiene un pH de 4,2 a 7,2, o un disolvente mixto de estas soluciones y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de un polvo de cinc aplicando ultrasonidos o sin aplicar ultrasonidos.

La reacción de desprotección usando un complejo de metal se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etanol, etc.), agua o un disolvente mixto de ellos en presencia de un reactivo trampa (hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o una sal de ácidos orgánicos (2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato potásico, etc.) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina, etc.), usando un complejo de metal (tetraquitrifenilfosfinapaladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I), etc.).

Como alternativa, además de lo anterior, la reacción de desprotección puede realizarse, por ejemplo, mediante el método descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo carboxilo incluyen metilo, etilo, terc-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo, etc.

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo amino incluyen un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), y similares.

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirano (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares.

Del presente compuesto, los compuestos distintos a los que se han mostrado anteriormente pueden producirse por el método conocido, por ejemplo, el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) y similares, o usando una combinación de un método en el que una parte del método conocido se modifica y similares.

En cada reacción en la memoria descriptiva, el compuesto representado por la fórmula general (I-9) y la fórmula general (II-3) puede producirse mediante el mismo método que el método que se ha mencionado anteriormente para producir el compuesto representado por la fórmula general (III-7) en la fórmula de la etapa de reacción 3.

- 5 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, los compuestos representados por la fórmula general (I-5), la fórmula general (I-6), la fórmula general (I-7), la fórmula general (I-8), la fórmula general (I-10), la fórmula general (II-2), la fórmula general (II-4), la fórmula general (III-3), la fórmula general (III-4), la fórmula general (III-4a-1), la fórmula general (III-4a-3), la fórmula general (III-4b-2), la fórmula general (III-8) y la fórmula general (III-9), respectivamente, que se usan como materias primas, se conocen, o pueden producirse fácilmente por el método conocido, tal como
10 Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, n.º 22, pág. 4059-4061 y el documento WO 2000/52032 y similares.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, un calentamiento que acompaña a una reacción puede realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas como es evidente para un experto en la técnica.

15 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, convenientemente, puede usarse un reactivo de soporte en fase sólida soportado por un polímero molecular alto (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno, polietilenglicol, etc.).

20 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse por los medios de purificación habituales, por ejemplo, un método tal como destilación a presión normal o a presión reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, resina de intercambio iónico, resina de retención, cromatografía en columna, lavado o recristalización. La purificación puede realizarse para cada reacción, o puede realizarse después de la finalización de varias reacciones.

25 [TOXICIDAD]

Dado que la toxicidad del presente compuesto es baja, puede usarse de forma segura como un medicamento.

30 [APLICACIÓN A MEDICAMENTOS]

El presente compuesto es útil como un agente para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de excreción urinaria, en particular, un trastorno de excreción urinaria acompañado por prostatomegalia, y/o la mejora de los síntomas del mismo acompañado por el trastorno de excreción urinaria (la ralentización del chorro de orina, división del chorro de orina, interrupción del chorro de orina, micción retardada, esfuerzo al miccionar, goteo postmiccional, etc.), o un agente para la prevención y/o el tratamiento del cáncer, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, dolor, fibromialgia o artritis reumatoide.

40 El presente compuesto puede administrarse mediante combinación con otros fármacos, (1) que complemente y/o potencie el efecto de prevención, tratamiento y/o mejora de los síntomas del mismo, (2) que mejore la dinámica o absorción del mismo, reduciendo una dosis del mismo, y/o (3) que reduzca los efectos secundarios del mismo.

45 En caso de que el presente compuesto se utilice como un agente para la prevención y/o el tratamiento del trastorno de excreción urinaria, y/o la mejora de los síntomas del mismo, acompañado de trastorno de excreción urinaria, puede administrárselo mediante combinación con un $\alpha 1$ bloqueante (por ejemplo, tamsulosina, silodosina, prazosina, terazosina, bunazosina, alfuzosina, indoramina, naftopidil, doxazosina mesilato, urapidil, AIO-8507L, etc.) y similares, un inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina, neostigmina, etc.), un inhibidor de la 5 α -reductasa (por ejemplo, finasterida, GI-998745, etc.) o un agente antiandrogénico (por ejemplo, oxendolona, acetato de osaterona, bicalutamida, etc.).

50 Un agente concomitante del presente compuesto y otro fármaco pueden administrarse en forma de un agente de preparación de compuestos en que ambos ingredientes se incorporan en una preparación, o pueden tomar una forma en la que ambos ingredientes se administran formulándolos en preparaciones separadas. Cuando se administran formulándolos en preparaciones separadas, se incluye la administración simultánea y la administración en distintos momentos. Y, la administración en distintos momentos puede ser tal que el presente compuesto se administre primero y otro fármaco se administre más tarde, u otro fármaco se administre primero y el presente compuesto se administre más tarde, y los respectivos métodos de administración pueden ser los mismos o distintos.

60 Una dosis del anteriormente mencionado otro fármaco se puede seleccionar de forma apropiada basándose en una dosis que se utilice clínicamente. Y, se puede seleccionar de forma apropiada una proporción de preparación del presente compuesto y otro fármaco, dependiendo de una edad y un peso de un sujeto al que se le va a administrar, un método de administración, un momento de administración, una enfermedad diana, síntoma, o una combinación y similares. Por ejemplo, se puede utilizar otro fármaco de 0,01 a 100 partes en masa basándose en una parte en masa del presente compuesto. Se puede administrar otro fármaco combinando arbitrariamente 2 o más clases en una proporción apropiada. Y, el fármaco anteriormente mencionado incluye no solo fármacos que se han hallado hasta ahora, sino también fármacos que se hallarán de ahora en adelante.

65

Para utilizar el presente compuesto o un agente concomitante del presente compuesto y otro fármaco para el fin anteriormente mencionado, habitualmente se administra por vía sistémica o local en una forma oral o parenteral.

5 Una dosis del presente compuesto es distinta dependiendo de una edad, un peso, síntoma, efecto terapéutico, un método de administración, un tiempo de tratamiento y similares, pero habitualmente el presente compuesto se administra por vía oral en un intervalo de 1 µg a 1g por vez por adulto, una a varias veces al día, o se administra por vía parenteral en un intervalo de 0,1 µg a 300 mg por vez por adulto, una a varias veces al día, o se administra de forma continua por vía intravenosa en un intervalo de 1 hora a 24 horas al día.

10 Claro está que, como se describe anteriormente, puesto que una dosis varía dependiendo de diversas condiciones, en algunos casos la dosis es suficiente a una dosis más pequeña que la dosis anteriormente mencionada, o que en algunos casos se requiere la administración más allá del intervalo.

15 Cuando el presente compuesto o un agente concomitante del presente compuesto y otro fármaco se administran, se utiliza como un agente sólido para el uso interno o una solución para la administración oral (uso interno), una preparación de liberación sostenida en administración oral, o inyectables, preparaciones externas, inhalantes o supositorios para la administración parenteral.

20 La preparación sólida para la administración oral (uso interno) incluye, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos o granulados. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

25 En tal agente sólido para el uso interno, se formulan uno o más principios activos en preparaciones como están, o se utilizan después de mezclarlos con excipientes (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminato de magnesio, metasilicato, etc.), agentes disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, etc.), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), estabilizadores, coadyuvantes de solubilización (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.) o similares, de acuerdo con el método convencional. Como alternativa, si es necesario, los principios activos pueden estar recubiertos con agentes de recubrimiento (por ejemplo, azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa flatalo, etc.), o pueden estar recubiertos con dos o más capas.

30 Adicionalmente, también están incluidas cápsulas de sustancias que se pueden absorber, tales como gelatina.

35 El líquido para la administración oral (uso interno) incluye soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En tales formulaciones líquidas, se disuelven, suspenden o emulsifican uno o más principios activos en diluyentes (por ejemplo, agua purificada, etanol o líquidos mezclados de los mismos, etc.) que se utilizan de forma general. Adicionalmente, esta formulación líquida puede contener agentes de humectación, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, saborizantes, fragancias, conservantes o tampones.

40 Y, en la administración oral también son eficaces las preparaciones de liberación sostenida. Una sustancia gelificante utilizada en estas preparaciones de liberación sostenida es una sustancia que está hinchada mientras contiene un disolvente, uniendo mutuamente de este modo partículas coloidales de la misma para tener una estructura en red tridimensional y así puede formar un cuerpo gelatinoso que no tiene fluidez. La sustancia principalmente se utiliza como aglutinante, espesante y base de liberación sostenida desde un punto de vista de las preparaciones. Por ejemplo, pueden utilizarse goma arábica, agar, polivinilpirrolidona, alginato de sodio, éster propilenglicol del ácido algínico, polímero carboxivinílico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, goma

45 de guar, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, metilcelulosa o hidroxietilmetilcelulosa.

50 Los inyectables para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones e inyectables sólidos que se utilizan disolviendo o suspendiendo en un disolvente en el momento del uso. Los inyectables se utilizan disolviendo, suspendiendo o emulsificando uno o más principios activos en un disolvente. Como disolvente, se utiliza, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, y similares, y una combinación de los mismos. Adicionalmente, los inyectables pueden contener estabilizadores, coadyuvantes de solubilización (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polisorbato 80 (marca registrada) etc.), agentes de suspensión, emulsionantes, agentes calmantes, tampones o conservantes. Estos se producen mediante esterilización o un método de operación estéril en la etapa final. Como alternativa, los inyectables también pueden utilizarse como agentes sólidos asépticos (por ejemplo, los productos liofilizados se producen y disuelven en agua destilada para inyección y otros disolventes que se han esterilizado o son asépticos, antes del uso de los mismos).

60 Una forma farmacéutica de las preparaciones externas para la administración parenteral incluye, por ejemplo, pulverizaciones, inhalantes, agentes de pulverización, aerosoles, pomadas, geles, cremas, fomentos, parches, linimentos y gotas nasales. Estas contienen uno o más principios activos y se preparan mediante el método o formulación conocidos que se utilizan normalmente.

65 Los pulverizadores, inhalantes y agentes de pulverización pueden contener estabilizadores tales como hidrógeno sulfuro de sodio y tampones que confieren isotonicidad, por ejemplo, isotónicos tales como cloruro de sodio, citrato

de sodio o ácido cítrico, además de diluyentes que se utilizan en general. Por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 2868691 y 3095355 se describe en detalle un método de producción de agentes pulverizadores.

5 Los inhalantes para la administración parenteral incluyen aerosoles, polvos para la inhalación o soluciones para la inhalación, y las soluciones para la inhalación pueden estar en una forma que se utiliza disolviendo o suspendiendo en agua u otro medio adecuado, en el momento del uso.

Estos inhalantes se producen de acuerdo con el método conocido.

10 Por ejemplo, en el caso de las soluciones para inhalación, se preparan si es necesario seleccionando de forma apropiada antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), colorantes, agentes tamponadores (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), agentes de isotonicación (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), espesantes (por ejemplo, polímero carboxivinílico, etc.), potenciadores de la absorción y similares.

15 En el caso de polvos para la inhalación, se preparan si es necesario seleccionando de forma apropiada lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico y una sal del mismo, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina, etc.), excipientes (por ejemplo, lactosa, celulosa, etc.), colorantes, antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, etc.) o potenciadores de la absorción.

20 Cuando se administran soluciones para inhalación, habitualmente se utiliza un pulverizador (por ejemplo, atomizador, nebulizador, etc.) y cuando se administran polvos para inhalación, habitualmente se utiliza un equipo de administración de inhalación para fármacos en polvo.

25 Las pomadas se producen por formulación que es conocida y que se utiliza de manera habitual. Por ejemplo, las pomadas se preparan amasando o fundiendo uno o más principios activos en una base. Una base de pomadas se selecciona de bases de pomada que son conocidas y se utilizan de manera habitual. Por ejemplo, las bases de pomada seleccionadas de ácido graso superior o éster de ácido graso superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido adípico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico, etc.), ceras (por ejemplo, cera de abejas, cera de ballena, ceresina, etc.), tensioactivos (por ejemplo, éster de ácido fosfórico del alquil éter polioxietileno, etc.), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano, etc.), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, etc.), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina, etc.), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema, escualano, escualeno, etc.), agua, potenciadores de la absorción o agentes de prevención de la erupción, se utilizan solas, o por mezcla de dos o más clases. Adicionalmente, las bases de pomada pueden contener agentes humectantes, conservantes, estabilizadores, antioxidantes o saborizantes.

40 Los agentes en gel se producen mediante formulación que se conoce o utiliza de manera habitual. Por ejemplo, los geles se preparan fundiendo uno o más principios activos en una base. Una base de gel se selecciona de bases de gel que se conocen y utilizan de manera habitual. Por ejemplo, las bases de gel seleccionadas de alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agentes gelificantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, etc.), agentes neutralizantes (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina, etc.), tensoactivos (por ejemplo, polietilenglicol, ácido monoesteárico, etc.), gomas, agua, potenciadores de la absorción y agentes de prevención de la erupción, se utilizan solas o por mezcla de dos o más clases. Adicionalmente, las bases de gel pueden contener agentes conservantes, antioxidantes o saborizantes.

50 Las cremas se preparan mediante formulación que es conocida y se utiliza de manera habitual. Por ejemplo, las cremas se preparan mediante fusión o emulsión de uno o más principios activos en una base. Una base de crema se selecciona de bases de crema que son conocidas y se utilizan de manera habitual. Por ejemplo, las bases de crema seleccionadas de ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polihídricos (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), alcoholes superiores (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol, etc.), emulsionantes (por ejemplo, polioxietileno alquil ésteres, ésteres de ácidos grasos, etc.), agua, potenciadores de la absorción y agentes de prevención de la erupción, se utilizan solas o mezclando dos o más clases). Adicionalmente, las bases de crema pueden contener agentes conservantes, antioxidantes o saborizantes.

60 Los fomentos se producen mediante formulación que es conocida y se utiliza de manera habitual. Por ejemplo, los fomentos se producen fundiendo uno o más principios activos en una base, y extendiendo y recubriendo un fundido como un producto amasado sobre un soporte. Un fomento se selecciona de fomentos que son conocidos y se utilizan de manera habitual. Por ejemplo, los fomentos seleccionados de espesantes (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa, etc.), agentes de humectación (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol, etc.), rellenos (por ejemplo caolín, óxido de zinc, talco, calcio, magnesio, etc.), agua, coadyuvantes de solubilización, agentes que confieren adherencia y agentes de prevención de la erupción, se utilizan solos o mezclando dos o más clases. Adicionalmente, los fomentos pueden contener agentes conservantes,

65

antioxidantes o saborizantes.

Los parches se producen mediante formulación que es conocida y se utiliza de manera habitual. Por ejemplo, los parches se producen fundiendo uno o más principios activos en una base, y extendiendo y recubriendo un fundido sobre un soporte. Una base para parches se selecciona de bases para parches que son conocidas y se utilizan de manera habitual. Por ejemplo, las bases para parches seleccionadas de bases poliméricas, grasas y aceites, ácidos grasos superiores, agentes que confieren adherencia y agentes para la prevención de la erupción, se utilizan solas, o mezclando dos o más clases. Adicionalmente, las bases para parches pueden contener agentes conservantes, antioxidantes o saborizantes.

Los linimentos se producen mediante formulación que es conocida y se utiliza de manera habitual. Por ejemplo, los linimentos se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionado uno o más principios activos en una base seleccionada de agua, alcoholes (por ejemplo, etanol, polietilenglicol, etc.), ácido graso superior, glicerina, jabones, emulsionantes y agentes de suspensión solos, o dos o más clases de los mismos. Adicionalmente, los linimentos pueden contener agentes conservantes, antioxidantes o saborizantes.

Otra composición para la administración parenteral incluye supositorios para la administración rectal o pesarios para la administración intravaginal, que contienen uno o más principios activos y se formulan mediante el método convencional.

Se cita en el presente documento como una parte de la presente memoria descriptiva un contenido completo de todos los documentos de patente y los documentos no de patente o documentos de referencia que se citan de forma explícita en la presente memoria descriptiva.

Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle a continuación por medio de los Ejemplos y el Ejemplo Biológico. La presente invención no se limita a los mismos, pero el presente compuesto no incluye los compuestos mostrados en los Ejemplos de fabricación de referencia y los Ejemplos de referencia. Un nombre del compuesto de la presente invención y un nombre de los compuestos mostrados en los Ejemplos se nombraron mediante ACD/Name (versión 6.00, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.).

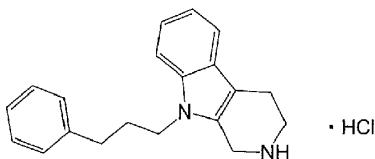
Un disolvente entre paréntesis mostrado en los lugares de separación por cromatografía y en el análisis por TLC indica un disolvente de elución o un disolvente de desarrollo usado, y una proporción indica una relación volumétrica. El valor numérico usado en los lugares de RMN es un valor de medición de ¹H RMN cuando se usa un disolvente de medición descrito.

Las condiciones del análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa para medir un tiempo de retención de HPLC son como se indican a continuación:

Instrumento usado: Waters LC/MS
 Espectrómetro de masas: ZMD 4000 fabricado por Waters
 Detector ELSD: Detector 75 ELS fabricado por Sedex
 Columna: UNIZON US-C18, 5 µm, 50 x 4,6 mm
 Temperatura de columna: 50 °C
 Caudal: 3 ml/min
 Fase móvil A: (ácido trifluoroacético-metanol al 5 %) al 0,1 %/solución acuosa
 Fase móvil B: Gradiente LC-MS/ELS de solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-metanol:

[Tabla 1]

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	95	5
0,5	95	5
3	0	100
3,5	0	100
3,51	95	5
5	95	5

Ejemplo de fabricación de referencia: Clorhidrato de 9-(3-fenilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina

- 5 Se disolvió 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de terc-butilo (CAS n.º 168824-94-0) (545 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadieron secuencialmente (3-bromopropil)benceno (478 mg), bromuro de tetrabutilamonio (32 mg) y carbonato de cesio (782 mg) y, la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1). Además, al compuesto resultante (162 mg) se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno dioxano (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (121 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 10 TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol = 9:1);
 15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,84 - 2,04 (m, 2 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,94 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,12 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 7,00 - 7,10 (m, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 4 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,67 (s, 2 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 2: 6-oxo-6-[9-(3-fenilpropil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]hexanoato

- A una solución de piridina (1 ml) del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 1 se le añadió 6-cloro-6-oxohexanoato de metilo (0,052 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:4) para obtener el compuesto del título (90 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 25 TLC: Fr 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
 30 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,57 - 1,86 (m, 4 H) 2,00 - 2,25 (m, 2 H) 2,33 - 2,42 (m, 2 H) 2,45 - 2,57 (m, 2 H) 2,59 - 2,96 (m, 4 H) 3,62 - 3,71 (m, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 2 H) 4,41 - 4,87 (m, 2 H) 7,05 - 7,36 (m, 8 H) 7,43 - 7,54 (m, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 3: Ácido 6-oxo-6-[9-(3-fenilpropil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]hexanoico

- 35
-

- A una solución mixta del compuesto (83 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 2 en etilenglicol dimetil éter (1 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1) para obtener el compuesto del título (66 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 40 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
 45 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,61 - 1,89 (m, 4 H) 1,99 - 2,21 (m, 2 H) 2,30 - 2,59 (m, 4 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 2,75 - 2,94 (m, 2 H) 3,69 - 3,97 (m, 2 H) 3,87 - 4,11 (m, 2 H) 4,42 - 4,84 (m, 2 H) 5,52 - 6,86 (m, 1 H) 7,03 - 7,38 (m, 8 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H).

Ejemplo 1: Ácido 6-oxo-6-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]hexanoico

- Se usaron un derivado de β-carbolina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y un haluro de ácido carboxílico correspondiente en lugar de 6-cloro-6-oxohexanoato de metilo, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 2 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3, para obtener el
- 55

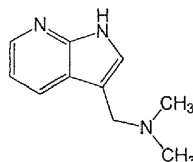
compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,32 - 1,66 (m, 4 H) 2,07 - 2,49 (m, 4 H) 2,59 - 2,90 (m, 2 H) 3,66 - 3,88 (m, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 2 H) 5,46 - 5,56 (m, 2 H) 6,96 - 7,67 (m, 8 H) 11,69 - 12,28 (m, 1 H).

5

Ejemplo de fabricación de referencia 4: N,N-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanamina



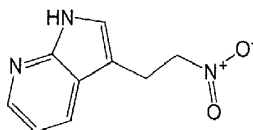
10 A una mezcla de 7-azaindol (150 g), clorhidrato de dimetilamina (114 g) y 1-butanol (1,275 l) se le añadió una solución acuosa al 37 % de formaldehído (103 g), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 120 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C, y se puso en agua (1,35 l), se añadieron ácido clorhídrico concentrado (54 ml) y metil terc-butil éter (MTBE) (630 ml), la mezcla se agitó, las capas se separaron, y la capa acuosa se recogió. Esta capa acuosa se lavó abundantemente con MTBE, y se añadió una

15

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

20 ^1H RMN (CDCl_3): 2,27 (s, 6 H) 3,60 (s, 2 H) 7,08 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J = 5,00, 1,50 Hz, 1 H) 9,80 (s, 1H).

Ejemplo de fabricación de referencia 5: 3-(2-nitroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



25

El compuesto (70,8 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 4 se disolvió en una solución mixta de metanol (600 ml) y nitrometano (600 ml), la solución se enfrió a 6 °C, se añadió sulfato de dimetilo (42 ml) durante aproximadamente 30 segundos y, posteriormente, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante aproximadamente

30

4 minutos. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se enfrió de nuevo con hielo, y se añadió gota a gota una solución al 28 % de metóxido sódico/metanol (90,6 ml) durante 14 minutos. El baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó durante 1,5 horas, y el polvo de color amarillento pálido blanco precipitado se retiró por filtración. Al filtrado se le añadió tolueno (600 ml), éste se concentró en un baño de agua a 30 °C a presión reducida para obtener una pasta de color amarillento blanco. A ésta se le añadieron acetato de etilo (600 ml) y una

35

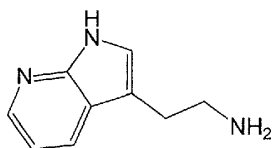
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1200 ml), ésta se agitó bien para mezclar, los insolubles (polvo de color amarillento pálido blanco) se retiraron por filtración usando Celite, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml), y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (51,25 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40

TLC: Fr 0,68 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

^1H RMN (CDCl_3): δ 3,49 (t, J = 7,0 Hz, 2 H) 4,67 (t, J = 7,0 Hz, 2 H) 7,12 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J = 5,00, 1,50 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

45 Ejemplo de fabricación de referencia 6: 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina



El compuesto (114,9 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 5 se suspendió en etanol (1,15 l), y se añadió hidróxido de paladio al 20 %/carbono (producto hidratado al 50 %, 57,7 g). La mezcla se agitó en un baño de agua a 70 °C durante aproximadamente 8 horas en la atmósfera de hidrógeno. Después de devolver una temperatura a la temperatura ambiente, la reacción se dejó en reposo durante una noche en la atmósfera de nitrógeno, la operación de reemplazo de hidrógeno se realizó de nuevo, y la reacción se agitó en un baño de agua a

50

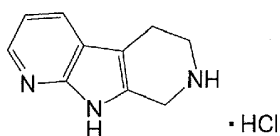
70 °C durante aproximadamente 8 horas en la atmósfera de hidrógeno. Después de devolver una temperatura a la temperatura ambiente, un catalizador se retiró por filtración usando Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (99,6 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,14 (cloroformo:metanol:agua = 90:10:1);

5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,89 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,29 (dd, J = 5,00, 1,50 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 7: Clorhidrato de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

10



El compuesto (99,6 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 6 se disolvió en etanol (2,89 l), se añadieron una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (150,5 ml) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (53,65 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de dejar enfriar hasta por debajo de 40 °C, la reacción se diluyó con éter diisopropílico (IPE) (3,4 l) y MTBE (2,38 l), y un cristal se retiró por filtración. Este cristal se lavó con aproximadamente 500 ml de MTBE, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (85,72 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

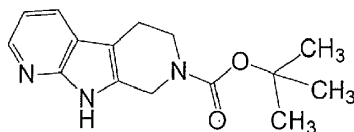
15

TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 90:10:1);

20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 4,33 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J = 5,00, 1,50 Hz, 1 H) 9,75 (s, 2 H), 11,87 (s, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 8: 5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de terc-butilo

25



El compuesto (95,9 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 7 se suspendió en 1,4-dioxano (1,94 l), y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (480 ml, 0,48 mol). Esta solución se enfrió con hielo, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (104,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 horas. La solución de reacción se puso en una solución acuosa saturada de dicarbonato sódico (6 l) seguido de la extracción tres veces con acetato de etilo (2 l). La solución de extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 l), se secó usando sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido de color pardo pálido resultante se trató con una columna de gel de sílice (acetato de etilo) para recoger las fracciones diana. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió hexano (880 ml), y éste se mezcló, y se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. Un cristal se retiró por filtración, se lavó usando una solución mixta (150 ml) de hexano:acetato de etilo (10:1) y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener el compuesto del título (72,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

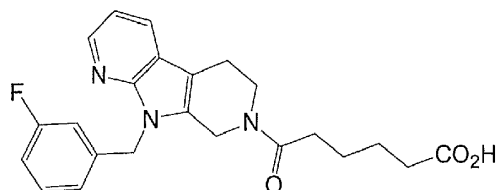
30

TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 90:10:1);

40 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,51 (s, 9 H), 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 4,71 (s, 2H), 7,05 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,79 (m, 1 H) 8,23 (m, 1 H) 10,10 - 10,75 (m, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 9: Ácido 6-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-6-oxohexanoico

45



Se usaron el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 8 en lugar de 1,3,4,9-tetrahidro-2H- β -carbolin-2-carboxilato de terc-butilo, y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno en lugar de (3-bromopropil)benceno, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 2 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título (81,5 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

50

TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,31 - 1,66 (m, 4 H) 2,09 - 2,48 (m, 4 H) 2,57 - 2,89 (m, 2 H) 3,63 - 3,89 (m, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 2 H) 5,42 - 5,54 (m, 2 H) 6,85 - 7,15 (m, 4 H) 7,26 - 7,40 (m, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 11,93 (s, 1 H).

5

Ejemplo 2(1) - Ejemplo 2(2)

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno, y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 8 en lugar de 1,3,4,9-tetrahidro-2H- β -carbolin-2-carboxilato de terc-butilo, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1 y, adicionalmente, se usó un éster correspondiente en lugar de 6-cloro-6-oxohexanoato de metilo, que se sometió a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 2 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

15 Ejemplo 2(1): Ácido 6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico

TLC: Fr 0,47 (acetato de etilo);

20 ^1H RMN (CDCl $_3$): δ 1,46 - 1,86 (m, 4 H), 2,10 - 2,56 (m, 4 H), 2,73 - 2,97 (m, 2 H), 3,67 - 4,00 (m, 2 H), 4,35 - 4,78 (m, 2 H), 5,41 - 5,61 (m, 2 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 7,17 - 7,32 (m, 1 H), 7,32 - 7,62 (m, 3 H), 7,74 - 7,92 (m, 1 H), 8,22 - 8,40 (m, 1 H).

25 Ejemplo 2(2): Ácido 6-(9-{[3-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico

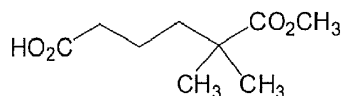
Tiempo de retención de HPLC (min): 4,04;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 462 (M + H) $^+$.

25

30 Ejemplo de fabricación de referencia 10: Ácido 6-metoxi-5,5-dimetil-6-oxohexanoico

30



A tetrahidrofurano (THF) (180 ml) se le añadió una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio/THF-etilbenceno-heptano (272 ml), la mezcla se enfrió a -68 °C en un baño de hielo seco-metanol, y se añadió gota a gota una solución de isobutirato de metilo (55,38 g) en THF (180 ml) a -64 °C o menos durante 50 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente -65 °C durante 1 hora, y después se añadió gota a gota una solución de [(4-bromobutoxi)metil]benceno (40,0 g) y triamida del ácido hexametilfosfórico (29,48 g) en THF (90 ml) a -62 °C o menos durante aproximadamente 30 minutos. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, el baño de hielo seco se retiró seguido de agitación durante aproximadamente 1,5 horas. La solución de reacción se puso en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,4 l), seguido de extracción con una solución mixta (1,6 l) de hexano:acetato de etilo (3:1). La solución de extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El líquido de color naranja resultante se trató con una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1). El compuesto resultante (82,0 g) se disolvió en metanol (820 ml), se añadieron una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (82 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (producto hidratado al 50 %, 8,2 g), y se sopló hidrógeno en la solución durante 3,5 horas mientras se agitaba en un baño caliente a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sistema se reemplazó con nitrógeno, y el catalizador se retiró por filtración usando Celite seguido de concentración a presión reducida. La operación de añadir tolueno al residuo, y la concentración de éste de nuevo a presión reducida se realizó dos veces, seguido de la purificación con una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 2:1). El compuesto resultante (23,88 g), tetracloruro de carbono (170 ml) y peryodato sódico (65,9 g) se añadieron a una solución mixta de agua (255 ml) y acetonitrilo (170 ml), y después se añadió en porciones tricloruro de rutenio (n-hidrato) (716 mg) durante aproximadamente 3 minutos. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se dispersó en agua (0,8 l) seguido de la extracción con acetato de etilo. Después del lavar la solución de extracto con agua, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se agitó y se filtró con Celite, y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tolueno, y la operación de concentración se realizó dos veces para obtener el compuesto del título (27,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,36 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

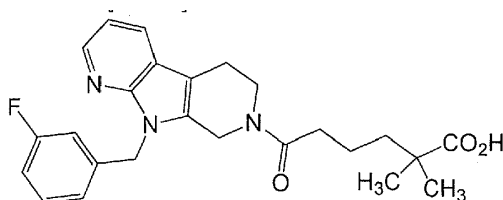
60 ^1H RMN (CDCl $_3$): δ 1,18 (s, 6 H) 1,51 - 1,64 (m, 4 H) 2,30 - 2,39 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 11: 6-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoato de metilo

A una solución del compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 10 (77 mg), y 9-(3-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (120 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadieron trietilamina (0,075 ml), EDC (115 mg) y HOBt (67 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de hidróxido sódico y agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:4) para obtener el compuesto del título (133 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,11 - 1,23 (m, 6 H) 1,42 - 1,72 (m, 4 H) 2,09 - 2,49 (m, 2 H) 2,71 - 2,93 (m, 2 H) 3,57 - 3,68 (m, 3 H) 3,68 - 3,96 (m, 2 H) 4,39 - 4,71 (m, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 2 H) 6,71 - 6,82 (m, 1 H) 6,83 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 - 7,14 (m, 1 H) 7,17 - 7,31 (m, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 8,25 - 8,34 (m, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 12: Ácido 6-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

El compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 11 se sometió a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H) 1,32 - 1,53 (m, 4 H) 2,22 - 2,46 (m, 2 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 5,39 - 5,56 (m, 2 H) 6,85 - 7,14 (m, 4 H) 7,27 - 7,39 (m, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 8,18 - 8,23 (m, 1 H) 12,00 (s, 1 H).

Ejemplo 3(1) - Ejemplo 3(58) y Ejemplo de referencia 1

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina (5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxilato de terc-butilo) producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de β-carbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 10 o el éster correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11, y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 3(1): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico

TLC: Fr 0,70 (acetato de etilo);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,07 - 1,28 (m, 6 H), 1,42 - 1,76 (m, 4 H), 2,08 - 2,53 (m, 2 H), 2,72 - 2,95 (m, 2 H), 3,67 - 4,00 (m, 2 H), 4,36 - 4,74 (m, 2 H), 5,42 - 5,59 (m, 2 H), 7,02 - 7,15 (m, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 1 H), 7,32 - 7,59 (m, 3 H), 7,73 - 7,89 (m, 1 H), 8,21 - 8,41 (m, 1 H).

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 466 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(2): Ácido 6-[9-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 4,48;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 476 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(3): Ácido 6-[9-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

5 Tiempo de retención de HPLC (min): 4,46;
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 476 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(4): Ácido 6-[9-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

10 Tiempo de retención de HPLC (min): 4,40;
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 476 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(5): Ácido 6-(9-[[3-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

15 Tiempo de retención de HPLC (min): 4,26;
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 490 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(6): Ácido 2,2-dimetil-6-{9-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico

25 TLC: Fr 0,34 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,93 - 1,14 (m, 6 H) 1,29 - 1,54 (m, 4 H) 2,29 - 2,47 (m, 2 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 3,85 - 3,96 (m, 3 H) 4,65 - 4,85 (m, 2 H) 5,54 - 5,66 (m, 2 H) 6,30 - 6,54 (m, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 3 H) 7,62 - 7,75 (m, 2 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(7): Ácido 2,2-dimetil-6-{9-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico

30 TLC: Fr 0,53 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,12 (m, 6 H) 1,38 - 1,53 (m, 4 H) 2,34 - 2,47 (m, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 2,62 - 2,86 (m, 2 H) 3,65 - 3,88 (m, 2 H) 4,77 (s a, 2 H) 5,54 - 5,79 (m, 2 H) 7,13 (dd, J = 8,00, 5,00 Hz, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 3 H) 7,74 - 7,84 (m, 2 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,28 (d, 1 H) 12,05 (s, 1 H).

Ejemplo 3(8): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-2-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

40 TLC: Fr 0,30 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,12 (m, 6 H) 1,36 - 1,53 (m, 4 H) 2,28 - 2,46 (m, 2 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 3,69 - 3,85 (m, 2 H) 4,66 - 4,82 (m, 2 H) 5,62 - 5,70 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 2 H) 7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,15 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H).

Ejemplo 3(9): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

45 MS (LC-MS, ESI, Pos.): m/z = 489 (M + H)⁺.
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,10 (m, 6 H) 1,36 - 1,52 (m, 4 H) 2,28 - 2,47 (m, 2 H) 2,66 - 2,83 (m, 2 H) 3,70 - 3,83 (m, 2 H) 4,68 - 4,76 (m, 2 H) 5,61 (s, 2 H) 7,12 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 1 H) 8,01 - 8,12 (m, 1 H) 8,19 - 8,24 (m, 1 H) 8,57 - 8,69 (m, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 12,05 (s, 1 H).

Ejemplo 3(10): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[3-(trifluorometoxi)encil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

55 TLC: Fr 0,56 (cloroformo:metanol:agua = 10:2:0,2);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,12 (m, 6 H) 1,32 - 1,53 (m, 4 H) 2,24 - 2,51 (m, 2 H) 2,61 - 2,85 (m, 2 H) 3,65 - 3,85 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,45 - 5,58 (m, 2 H) 7,00 - 7,30 (m, 4 H) 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1 H) 8,16 - 8,26 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(11): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometoxi)encil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

65 TLC: Fr 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,98 - 1,11 (m, 6 H) 1,33 - 1,51 (m, 4 H) 2,34 - 2,47 (m, 2 H) 2,62 - 2,83 (m, 2 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 5,46 - 5,54 (m, 2 H) 7,10 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1 H) 7,17 - 7,34 (m, 4 H) 7,90 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,18 - 8,23 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(12): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

TLC: Fr 0,32 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,11 (m, 6 H), 1,36 - 1,52 (m, 4 H), 2,28 - 2,47 (m, 2 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 3,70 - 3,84 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 5,58 - 5,66 (m, 2 H), 7,11 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,59 - 8,71 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(13): Ácido 6-{9-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,96 - 1,12 (m, 6 H), 1,32 - 1,55 (m, 4 H), 2,23 - 2,46 (m, 2 H), 2,62 - 2,84 (m, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,47 - 5,59 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,47 (m, 2 H), 7,65 - 7,79 (m, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

Ejemplo 3(14): Ácido 6-{9-[4-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,20 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,94 - 1,15 (m, 6 H), 1,31 - 1,54 (m, 4 H), 2,33 - 2,84 (m, 4 H), 3,65 - 3,85 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,37 - 5,53 (m, 2 H), 6,86 - 7,45 (m, 6 H), 7,83 - 7,94 (m, 1 H), 8,15 - 8,26 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(15): Ácido 6-{9-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

- 30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,13 (m, 6 H), 1,31 - 1,54 (m, 4 H), 2,21 - 2,45 (m, 2 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,49 - 5,61 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,20 - 7,32 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 - 7,84 (m, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 11,95 (s, 1 H).

Ejemplo 3(16): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

TLC: Fr 0,46 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,14 (m, 6 H), 1,34 - 1,54 (m, 4 H), 2,30 - 2,45 (m, 2 H), 2,61 - 2,82 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 5,63 - 5,76 (m, 2 H), 7,07 - 7,24 (m, 2 H), 7,55 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ejemplo 3(17): Ácido 6-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,22(hexano:acetato de etilo = 1:2);

- 45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,11 (m, 6 H), 1,34 - 1,54 (m, 4 H), 2,33 - 2,84 (m, 4 H), 3,65 - 3,84 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,42 - 5,54 (m, 2 H), 6,84 - 7,45 (m, 6 H), 7,84 - 7,94 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H), 12,04 (s, 1H).

Ejemplo 3(18): Ácido 6-{9-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

- 50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,96 - 1,14 (m, 6 H), 1,33 - 1,54 (m, 4 H), 2,26 - 2,46 (m, 2 H), 2,64 - 2,86 (m, 2 H), 3,67 - 3,86 (m, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,48 - 5,66 (m, 2 H), 6,77 - 6,86 (m, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(19): Ácido 2,2-dimetil-6-{9-[4-metil-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

- 60 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,11 (m, 6 H), 1,29 - 1,55 (m, 4 H), 2,16 - 2,47 (m, 5 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 3,65 - 3,82 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,44 - 5,57 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,51 - 7,64 (m, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(20): Ácido 6-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

65

TLC: Fr 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H), 1,32 - 1,53 (m, 4 H), 2,22 - 2,86 (m, 4 H), 3,68 - 3,86 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 5,53 - 5,66 (m, 2 H), 6,88 - 7,00 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,68 - 7,78 (m, 1 H), 7,87 - 7,96 (m, 1 H), 8,13 - 8,22 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 3(21): Ácido 6-{9-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H), 1,34 - 1,55 (m, 4 H), 2,23 - 2,86 (m, 4 H), 3,67 - 3,87 (m, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 5,45 - 5,62 (m, 2 H), 6,82 - 6,95 (m, 1 H), 7,06 - 7,17 (m, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 2 H), 7,84 - 7,96 (m, 1 H), 8,15 - 8,25 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 3(23): Ácido 6-{9-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,13 (m, 6 H), 1,31 - 1,53 (m, 4 H), 2,26 - 2,46 (m, 2 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 4,59 - 4,72 (m, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 7,07 - 7,26 (m, 2 H), 7,39 - 7,52 (m, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

25 **Ejemplo 3(24): Ácido 6-{9-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,13 (m, 6 H), 1,35 - 1,52 (m, 4 H), 2,26 - 2,47 (m, 2 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,68 - 3,83 (m, 2 H), 4,58 - 4,70 (m, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 7,07 - 7,28 (m, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,17 - 8,25 (m, 1 H), 12,03 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 3(25): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico**

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,13 (m, 6 H), 1,31 - 1,55 (m, 4 H), 2,19 - 2,45 (m, 2 H), 2,63 - 2,85 (m, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 5,50 - 5,64 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

40 **Ejemplo 3(26): Ácido 6-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,95 - 1,13 (m, 6 H), 1,32 - 1,53 (m, 4 H), 2,24 - 2,45 (m, 2 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,45 - 5,55 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 2 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

45 **Ejemplo 3(27): Ácido 6-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,43 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,09 (m, 6 H) 1,33 - 1,55 (m, 4 H) 2,23 - 2,85 (m, 4 H) 3,66 - 3,84 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 5,52 - 5,64 (m, 2 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,15 - 8,24 (m, 1 H) 12,03 (s a, 1 H).

55 **Ejemplo 3(28): Ácido 6-{9-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,26 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

60 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,15 (m, 6 H), 1,32 - 1,54 (m, 4 H), 2,31 - 2,89 (m, 4 H), 3,64 - 3,87 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 5,42 - 5,58 (m, 2 H), 7,00 - 7,22 (m, 2 H), 7,33 - 7,57 (m, 2 H), 7,83 - 7,98 (m, 1 H), 8,15 - 8,28 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

65 **Ejemplo 3(29): Ácido 6-{9-[3-cloro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,37 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

65 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,98 - 1,12 (m, 6 H), 1,34 - 1,54 (m, 4 H), 2,22 - 2,86 (m, 4 H), 3,66 - 3,85 (m, 2 H), 4,61 - 4,72 (m, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 7,12 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 1 H), 7,50 - 7,64 (m, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H),

7,87 - 7,97 (m, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 1 H), 12,05 (s, 1 H).

Ejemplo 3(30): Ácido 6-{9-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

5 TLC: Fr 0,28(hexano:acetato de etilo = 1:2);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,11 (m, 6 H), 1,34 - 1,52 (m, 4 H), 2,33 - 2,84 (m, 4 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 5,46 - 5,59 (m, 2 H), 6,99 - 7,15 (m, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 1 H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 3(31): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico**

15 TLC: Fr 0,47(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,98 - 1,11 (m, 6 H) 1,36 - 1,52 (m, 4 H) 2,24 - 2,85 (m, 4 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 4,59 - 4,70 (m, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 8,19 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1 H) 12,05 (s a, 1 H).

20 **Ejemplo 3(32): Ácido 6-{9-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

25 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 10:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,13 (m, 6 H), 1,36 - 1,53 (m, 4 H), 2,20 - 2,52 (m, 2 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,65 - 3,83 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 5,49 - 5,65 (m, 2 H), 7,04 - 7,15 (m, 1 H), 7,31 - 7,56 (m, 2 H), 7,67 - 7,79 (m, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 8,14 - 8,25 (m, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(33): Ácido 6-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

30 TLC: Fr 0,47(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,96 - 1,13 (m, 6 H) 1,34 - 1,55 (m, 4 H) 2,30 - 2,86 (m, 4 H) 3,69 - 3,83 (m, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 5,46 - 5,54 (m, 2 H) 6,89 - 7,03 (m, 1 H) 7,10 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 8,17-8,23 (m, 1 H) 12,04 (s a, 1 H).

35 **Ejemplo 3(34): Ácido 6-{9-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

40 TLC: Fr 0,49(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,01 - 1,11 (m, 6 H) 1,35 - 1,52 (m, 4 H) 2,23 - 2,86 (m, 4 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 4,63 - 4,70 (m, 2 H) 5,54 - 5,64 (m, 2 H) 7,02 - 7,16 (m, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 12,04 (s a, 1 H).

45 **Ejemplo 3(35): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico**

TLC: Fr 0,39(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 494 (M + H)⁺.

50 **Ejemplo 3(36): Ácido 6-[6-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

55 TLC: Fr 0,33 (acetato de etilo);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,14 (m, 6 H) 1,34 - 1,57 (m, 4 H) 2,26 - 2,83 (m, 4 H) 3,66 - 3,86 (m, 2 H) 4,56 - 4,73 (m, 2 H) 5,33 - 5,49 (m, 2 H) 6,75 - 6,97 (m, 3 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 7,18 - 7,48 (m, 3 H) 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(37): Ácido 6-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

60 TLC: Fr 0,40 (acetato de etilo);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,14 (m, 6 H) 1,33 - 1,56 (m, 4 H) 2,25 - 2,87 (m, 4 H) 3,67 - 3,87 (m, 2 H) 4,60 - 4,71 (m, 2 H) 5,41 - 5,54 (m, 2 H) 6,70 - 7,14 (m, 5 H) 7,24 - 7,41 (m, 2 H) 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 3(38): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-{[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)hexanoico

65 TLC: Fr 0,56 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 488(M + H)^+$.

Ejemplo 3(39): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

5 TLC: Fr 0,46(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,97 - 1,14 (m, 6 H), 1,35 - 1,54 (m, 4 H), 2,30 - 2,50 (m, 2 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 5,60 - 5,70 (m, 2 H), 7,11 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,05 - 8,10 (m, 1 H), 8,22 - 8,29 (m, 1H), 12,05 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 3 (40): Ácido 6-{9-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

15 TLC: Fr 0,25 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 MS (ESI, Pos.): $m/z = 455 (M + H)^+$.

Ejemplo 3(41): Ácido 6-{9-[(5-cloro-2-tienil)metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

20 TLC: Fr 0,43 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
 MS (ESI, Pos.): $m/z = 477 (M + H)^+$.

Ejemplo 3(42): Ácido 6-(9-[[5-(difluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

25 TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo);
 MS (FAB, Pos.): $m/z = 476 (M + H)^+$.

30 **Ejemplo 3(43): Ácido 6-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

TLC: Fr 0,24(hexano:acetato de etilo = 1:2);
 MS (ESI, Pos.): $m/z = 470 (M + H)^+$.

35 **Ejemplo 3(44): Ácido 6-{9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2,2-dimetil-6-oxohexanoico**

40 TLC: Fr 0,55(acetato de etilo);
 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 470 (M + H)^+$.

Ejemplo 3(45): Ácido 6-[9-(4-isopropilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

45 TLC: Fr 0,70 (acetato de etilo);
 MS (FAB, Pos.): $m/z = 462 (M + H)^+$.

Ejemplo 3(46): Ácido 6-[9-(4-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

50 TLC: Fr 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 478 (M + H)^+$.

Ejemplo 3(47): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-(3-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico

55 TLC: Fr 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 512 (M + H)^+$.

60 **Ejemplo 3(48): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico**

TLC: Fr 0,44 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 512 (M + H)^+$.

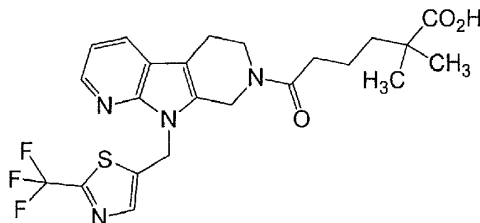
65

Ejemplo 3(49): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

5 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 989 (2M + H)⁺, 495 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(50): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico



10

TLC: Fr 0,55 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 989 (2M + H)⁺, 495 (M + H)⁺,

15 **Ejemplo 3(51):** Ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 492 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 3(52): Ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

25 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 492 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(53): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

30 TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 495 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(54): Ácido 6-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico

35

TLC: Fr 0,18 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 448 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(55): Ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico

40

TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 517 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(56): Ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,50 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 585 (M + H)⁺.

50

Ejemplo 3(57): Ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,33 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

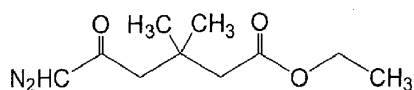
55 MS (ESI, Pos.20V.): m/z = 509 (M + H)⁺.

Ejemplo 3(58): Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)hexanoico

TLC: Fr 0,53 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

5 MS (APCI, Pos.): m/z = 494 (M + H)⁺.**Ejemplo de referencia 1: Ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[3-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico**

10 TLC: Fr 0,58(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,99 - 1,13 (m, 6 H), 1,34 - 1,54 (m, 4 H), 2,28 - 2,45 (m, 2 H), 2,64 - 2,86 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 2 H), 4,60 - 4,74 (m, 2 H), 5,71 - 5,84 (m, 2 H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H).**15 Ejemplo de fabricación de referencia 13: 6-diazo-3,3-dimetil-5-oxohexanoato de etilo**

20 Se disolvió 4,4-dimetildihidro-2H-piran-2,6-(3H)-diona (7,11 g) en etanol (50 ml), y la solución se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 5 N para hacer ácida la solución, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3). El compuesto

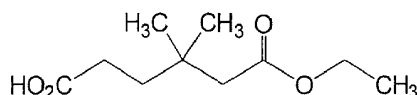
25 resultante (1,50 g) se disolvió en acetato de etilo (13,3 ml), se añadió cloruro de tionilo (1,16 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. A una solución mixta (15 ml) de THF:acetonitrilo (1:1) se le añadió una solución 2,0 M de trimetilsilildiazometano/hexano (8,8 ml), ésta se enfrió a 0 °C, se añadió una solución mixta de THF:acetonitrilo (1:1) (6 ml) del cloruro de ácido, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora.

30 La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el aceite de color amarillo resultante se trató con una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 70:30) para obtener el compuesto del título (1,21 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,28 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,12 (s, 6 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,34 - 2,47 (m, 4 H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,38 (s, 1 H).

35

Ejemplo de fabricación de referencia 14: Ácido 6-etoxi-4,4-dimetil-6-oxohexanoico

40 El compuesto (1,06 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 13 se disolvió en alcohol bencílico (5,0 ml), se añadieron secuencialmente trietilamina (1,39 ml) y acetato de plata (17 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Además, la temperatura se elevó a 60 °C, la mezcla se agitó durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se puso en ácido clorhídrico 1 N (10 ml), seguido de la extracción con hexano (30 ml). La solución de extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y una

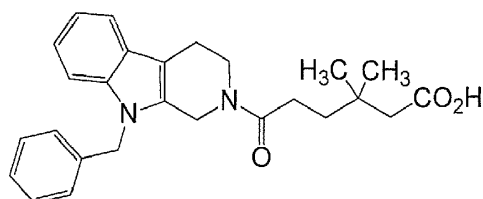
45 solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El líquido de color amarillo pálido resultante se trató con una columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 85:15). El compuesto resultante (728 mg) se disolvió en etanol (5,0 ml), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (producto hidratado al 50 %, 73 mg) en la atmósfera de nitrógeno, y se sopó hidrógeno en la solución durante 1,5 horas mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de

50 reemplazar el sistema con nitrógeno, el catalizador se retiró por filtración usando Celite, seguido de concentración a presión reducida, para obtener el compuesto del título (459 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,39 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,02 (s, 6 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 2,20 (s, 2 H), 2,31 - 2,44 (m, 2 H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2 H).

55

Ejemplo de fabricación de referencia 15: Ácido 6-(9-bencil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-beta-carbolin-2-il)-3,3-dimetil-6-oxohexanoico

5 Se usó un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, que se sometió a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 14, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11, y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

10 TLC: Fr 0,38 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,86 - 1,01 (m, 6 H) 1,43 - 1,62 (m, 2 H) 2,03 - 2,52 (m, 4 H) 2,64 - 2,85 (m, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 2 H) 4,60 - 4,69 (m, 2 H) 5,31 - 5,44 (m, 2 H) 6,96 - 7,12 (m, 4 H) 7,17 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 11,94 (s, 1 H).

Ejemplo 4(1) - Ejemplo 4(9)

15 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de β-carbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 14, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11, y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 4(1): Ácido 6-{9-[4-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3,3-dimetil-6-oxohexanoico

30 TLC: Fr 0,31 (acetato de etilo);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,84 - 1,04 (m, 6 H) 1,40 - 1,63 (m, 2 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 2,20 - 2,89 (m, 4 H) 3,68 - 3,86 (m, 2 H) 4,58 - 4,74 (m, 2 H) 5,38 - 5,56 (m, 2 H) 6,85 - 7,44 (m, 6 H) 7,85 - 7,98 (m, 1 H) 8,16 - 8,29 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ejemplo 4(2): Ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico

35 TLC: Fr 0,53 (acetato de etilo);

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,82 - 1,04 (m, 6 H) 1,40 - 1,65 (m, 2 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 2,23 - 2,88 (m, 4 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 4,59 - 4,74 (m, 2 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 1 H) 7,17 - 7,40 (m, 4 H) 7,85 - 7,97 (m, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ejemplo 4 (3): Ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico

45 TLC: Fr 0,43 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,82 - 1,02 (m, 6 H) 1,41 - 1,62 (m, 2 H) 2,02 - 2,16 (m, 2 H) 2,19 - 2,47 (m, 2 H) 2,65 - 2,88 (m, 2 H) 3,71 - 3,86 (m, 2 H) 4,58 - 4,72 (m, 2 H) 5,51 - 5,65 (m, 2 H) 7,12 (dd, J = 7,68, 4,76 Hz, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,68 (d, J = 8,23 Hz, 2 H) 7,88 - 7,97 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 11,97 (s, 1 H).

Ejemplo 4 (4): Ácido 6-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3,3-dimetil-6-oxohexanoico

50 TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

55 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 538 (M + H)⁺.

Ejemplo 4 (5): Ácido 6-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3,3-dimetil-6-oxohexanoico

TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

5 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 522 (M + H)⁺.**Ejemplo 4(6): Ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico**

10 TLC: Fr 0,36(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 488 (M + H)⁺.**Ejemplo 4(7): Ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)hexanoico**

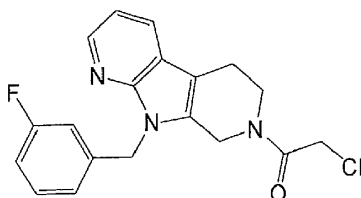
15 TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 488 (M + H)⁺.**Ejemplo 4(8): Ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico**

20 TLC: Fr 0,42 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 494 (M + H)⁺.**Ejemplo 4(9): Ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico**

25 TLC: Fr 0,38(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 - 1,03 (m, 6 H) 1,44 - 1,65 (m, 2 H) 2,09 - 2,18 (m, 2 H) 2,31 - 2,52 (m, 2 H) 2,61 - 2,85 (m, 2 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 4,72 - 4,85 (m, 2 H) 5,66 - 5,78 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,23 - 8,29 (m, 1 H) 11,98 (s, 1 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 16: 7-(cloroacetil)-9-(3-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina**

35 A una suspensión de 9-(3-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg) producida por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1 en THF (10 ml) se le añadieron secuencialmente trietilamina (0,59 ml) y cloruro de cloroacetilo (0,135 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (459 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 TLC: Fr 0,29 (hexano:acetato de etilo = 3:2);

45 ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,80 - 3,02 (m, 2 H) 3,76 - 4,23 (m, 4 H) 4,50 - 4,75 (m, 2 H) 5,42 - 5,52 (m, 2 H) 6,71 - 6,85 (m, 1 H) 6,86 - 7,03 (m, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 1 H) 7,77 - 7,88 (m, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 1 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 17: 3-{2-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

50 A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,04 ml) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 12 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del compuesto (54 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 16 en N,N-dimetilformamida (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto del título (28 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,48 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,04 - 1,33 (m, 6 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 3,38 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,70 (m, 3 H) 3,74 - 3,96 (m, 2 H) 4,01 - 4,27 (m, 2 H) 4,53 - 4,67 (m, 2 H) 5,43 - 5,51 (m, 2 H) 6,71 - 7,00 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H).

5 **Ejemplo de fabricación de referencia 18: Ácido 3-{2-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico**

10 Al compuesto (28 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 17 en una solución de mezcla de etilenglicol dimetil éter (1 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1) para obtener el compuesto del

15 título (11 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,14 (m, 6 H) 2,66 - 2,88(m, 2 H) 3,35 - 3,50 (m, 2 H) 3,62 - 3,85 (m, 2 H) 4,07 - 4,29 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 8,00, 4,50 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, J = 8,00, 8,00, 6,00 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J = 4,50, 1,50 Hz, 1 H) 12,19 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 5(1) - 5 (15)**

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 →
25 Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de β-carbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 16 → Ejemplo de fabricación de referencia 17 → Ejemplo de fabricación de referencia 18 para obtener los siguientes compuestos.

30 **Ejemplo 5(1): Ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)propanoico**

TLC: Fr 0,16 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);
35 MS (ESI, Pos.): m/z = 490 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(2): Ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)propanoico

40 TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 490 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(3): Ácido 3-(2-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico

45 TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 508 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(4): Ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)propanoico

50 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(5): Ácido 3-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico

55 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(6): Ácido 3-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico

60 TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);
65 MS (FAB, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(7): Ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etoxi]propanoico

TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,00 - 1,18 (m, 6 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 3,32 - 3,51 (m, 2 H) 3,65 - 3,86 (m, 2 H) 4,18 - 4,28 (m, 2 H) 4,64 - 4,80 (m, 2 H) 5,63 - 5,75 (m, 2 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 8,22 - 8,29 (m, 1 H) 12,20 (s a, 1 H).

Ejemplo 5(8): Ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etoxi]propanoico

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,97 - 1,17 (m, 6 H) 2,63 - 2,85 (m, 2 H) 3,33 - 3,52 (m, 2 H) 3,66 - 3,86 (m, 2 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 4,64 - 4,76 (m, 2 H) 5,40 - 5,53 (m, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H) 12,20 (s a, 1 H).

Ejemplo 5(9): Ácido 3-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico

20 TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 457 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(10): Ácido 3-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico

25 TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 475 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(11): Ácido 3-{2-[8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico

30 TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 513 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(12): Ácido 2,2-dimetil-3-(2-{9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi)propanoico

35 TLC: Fr 0,42 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 519(M + H)⁺.

Ejemplo 5(13): Ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi]propanoico

40 TLC: Fr 0,51 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(14): Ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)propanoico

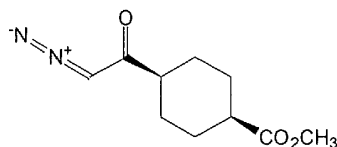
50 TLC: Fr 0,61 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 5(15): Ácido 3-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetoxi}-2,2-dimetilpropanoico

55 TLC: Fr 0,46 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 450 (M + H)⁺.

Ejemplo de fabricación de referencia 19: cis-4-(diazocetil)ciclohexanocarboxilato de metilo

60

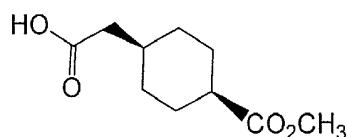


A una solución en acetato de etilo (5,0 ml) de ácido cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (5,89 g) se le añadió cloruro de tionilo (4,6 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se añadió una solución en THF:acetonitrilo (1:1) (26 ml) del aceite resultante a una solución 2,0 M (100 ml) de trimetilsilildiazometano (32 ml) en una mezcla de THF:acetonitrilo (1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadir ácido acético (5 ml) y agua (20 ml), el THF y el acetonitrilo se retiraron por destilación, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Ésta se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por aislamiento por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 65:35 → 50:50) para obtener el compuesto del título (5,16 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: 0,33 (acetato de etilo);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,52 - 1,79 (m, 6 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,26 - 2,42 (m, 1 H) 2,56 (quint., J = 4,94 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 5,30(s, 1 H).

15 Ejemplo de fabricación de referencia 20: Ácido [cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]acético

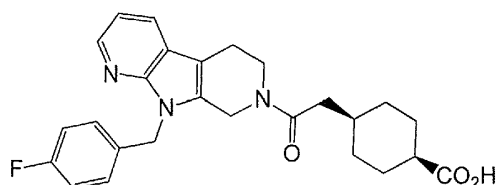


Una solución (41 ml) del compuesto (6,06 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 19 en una mezcla de THF:agua (10:1) se añadió gota a gota a una solución (80 ml) de trifluoroacetato de plata (318 mg) y trietilamina (12,1 ml) en una mezcla de THF:agua (10:1) a temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar por destilación THF, se añadió t-butil metil éter (120 ml), y éste se filtró con Celite, y se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (350 ml). La fase acuosa se separó, y se añadió ácido clorhídrico 5 N (65 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (3,75 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,70 (acetato de etilo);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25 - 1,40 (m, 2 H) 1,50 - 1,74 (m, 4 H) 1,87 - 2,07 (m, 3 H) 2,30 (d, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,57 (quint., J = 5,03 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H).

30 Ejemplo de fabricación de referencia 21: Ácido cis-4-{2-[9-(4-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}ciclohexanocarboxílico



Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)bencono, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 20, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título (53 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,34 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,04 - 1,29 (m, 2 H) 1,32 - 1,63 (m, 4 H) 1,65 - 1,96 (m, 3 H) 2,13 - 2,47 (m, 3 H) 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 5,39 - 5,54 (m, 2 H) 7,02 - 7,30 (m, 5 H) 7,81 - 7,94 (m, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

50 Ejemplo 6(1) - Ejemplo 6(103) y Ejemplo de referencia 2

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)bencono, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de beta-carbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 20 o el éster correspondiente, que se

sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

5 **Ejemplo 6(1): Ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,45 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,02 - 1,30 (m, 2 H) 1,31 - 1,61 (m, 4 H) 1,63 - 1,95 (m, 3 H) 2,13 - 2,47 (m, 3 H) 2,63 - 2,85 (m, 2 H) 3,70 - 3,86 (m, 2 H) 4,57 - 4,70 (m, 2 H) 5,49 - 5,67 (m, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 12,03 (s a, 1 H).

15 **Ejemplo 6(2): Ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,43 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 500 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 6(3): Ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,43 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 516 (M + H)⁺.

25 **Ejemplo 6(4): Ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,45 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 - 1,31 (m, 2 H) 1,34 - 1,63 (m, 4 H) 1,68 - 1,95 (m, 3 H) 2,18 - 2,47 (m, 3 H) 2,65 - 2,87 (m, 2 H) 3,74 - 3,87 (m, 2 H) 4,59 - 4,70 (m, 2 H) 5,55 - 5,65 (m, 2 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 7,30 - 7,43 (m, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 8,59 - 8,67 (m, 1 H) 12,03 (s, 1 H).

35 **Ejemplo 6(5): Ácido cis-4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol = 10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 550 (M + H)⁺.

40 **Ejemplo 6(6): Ácido cis-4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 534 (M + H)⁺.

45 **Ejemplo 6(7): Ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,33 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 1,09 (m, 2 H) 1,10 - 1,37 (m, 2 H) 1,44 - 1,93 (m, 5 H) 1,93 - 2,38 (m, 3 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 3,68 - 3,88 (m, 2 H) 4,59 - 4,70 (m, 2 H) 5,49 - 5,64 (m, 2 H) 7,12 (dd, J = 7,78, 4,67 Hz, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,88 - 7,97 (m, 1 H) 8,16 - 8,26 (m, 1 H) 12,02 (s a, 1 H).

55 **Ejemplo 6(8): Ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,57 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 500 (M + H)⁺.

60 **Ejemplo 6(9): Ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,57 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 516 (M + H)⁺.

65

Ejemplo 6(10): Ácido trans-4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,44 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 - 1,11 (m, 2 H) 1,12 - 1,40 (m, 2 H) 1,50 - 1,93 (m, 5 H) 1,97 - 2,40 (m, 3 H) 2,61 - 2,87 (m, 2 H) 3,67 - 3,90 (m, 2 H) 4,60 - 4,74 (m, 2 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 7,03 - 7,19 (m, 2 H) 7,44 - 7,60 (m, 2 H) 7,81 - 7,97 (m, 1 H) 8,15 - 8,28 (m, 1 H) 11,97 (s a, 1 H).

Ejemplo 6(11): Ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

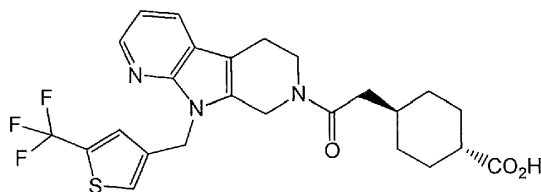
15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,08 - 1,31 (m, 2 H) 1,36 - 1,63 (m, 4 H) 1,72 - 1,96 (m, 3 H) 2,21 - 2,47 (m, 3 H) 2,61 - 2,84 (m, 2 H) 3,72 - 3,87 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 2 H) 7,11 (dd, J = 7,68, 4,76 Hz, 1 H) 7,50 - 7,68 (m, 2 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,19 - 8,27 (m, 1 H) 12,04 (s a, 1 H).

Ejemplo 6(12): Ácido trans-4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 534 (M + H)⁺.**Ejemplo 6(13): Ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico**

25



TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,76 - 1,37 (m, 4 H) 1,50 - 1,92 (m, 5 H) 1,94 - 2,40 (m, 3 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,68 - 3,90 (m, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 5,34 - 5,58 (m, 2 H) 7,10 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,48 - 7,67 (m, 2 H) 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,17 - 8,26 (m, 1 H) 11,95 (s, 1 H).

Ejemplo 6(14): Ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

35

TLC: Fr 0,37 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

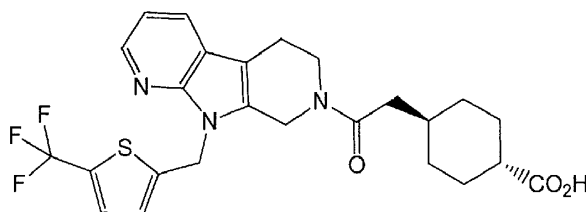
40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,07 - 1,32 (m, 2 H) 1,34 - 1,64 (m, 4 H) 1,70 - 1,99 (m, 3 H) 2,18 - 2,51 (m, 3 H) 2,59 - 2,89 (m, 2 H) 3,65 - 3,91 (m, 2 H) 4,66 - 4,88 (m, 2 H) 5,58 - 5,84 (m, 2 H) 7,02 - 7,31 (m, 2 H) 7,46 - 7,65 (m, 1 H) 7,82 - 8,04 (m, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 1 H) 12,04 (s a, 1 H).

Ejemplo 6(15): Ácido trans-4-(2-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 518 (M + H)⁺.**Ejemplo 6(16): Ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico**

50



TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 - 1,09 (m, 2 H) 1,12 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 - 1,94 (m, 5 H) 1,97 - 2,18 (m, 1 H) 2,21 - 2,40

(m, 2 H) 2,60 - 2,83 (m, 2 H) 3,68 - 3,87 (m, 2 H) 4,72 - 4,85 (m, 2 H) 5,64 - 5,78 (m, 2 H) 7,06 - 7,26 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 1 H) 7,85 - 7,95 (m, 1 H) 8,22 - 8,30 (m, 1 H) 11,98 (s a, 1 H).

5 **Ejemplo 6(17):** Ácido **trans-4-[2-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,39(acetato de etilo);
MS (FAB, Pos.): m/z = 488 (M + H)⁺.

10 **Ejemplo 6(18):** Ácido **cis-4-[2-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico**

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo);
MS (FAB, Pos.): m/z = 488 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 6(19):** Ácido **trans-4-[2-oxo-2-(9-{[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico**

20 TLC: Fr 0,56(acetato de etilo);
MS (FAB, Pos.): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(20): Ácido **cis-4-[2-oxo-2-(9-{[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico**

25 TLC: Fr 0,61(acetato de etilo);
MS (FAB, Pos.): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(21): Ácido **cis-4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico**

30 TLC: Fr 0,17(hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (ESI, Pos.): m/z = 482 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(22): Ácido **trans-4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico**

35 TLC: Fr 0,15(hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (ESI, Pos.): m/z = 482 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(23): Ácido **cis-4-(2-{9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico**

40 TLC: Fr 0,46(acetato de etilo);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 482 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(24): Ácido **trans-4-(2-{9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico**

45 TLC: Fr 0,42(acetato de etilo);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 482 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(25): Ácido **4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico**

50 TLC: Fr 0,19(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 495 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(26): Ácido **4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil}benzoico**

60 TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 987 (2M + H)⁺, 494 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(27): Clorhidrato del ácido [4-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-1-piperidinil]acético

TLC: Fr 0,41 (cloruro de metileno: metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 15:5:1);

5 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 559 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(28): Ácido 2-etoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

10 TLC: Fr 0,60 (cloroformo: metanol: agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 544 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(29): Ácido 4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

15 TLC: Fr 0,11 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 532 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(30): Ácido {3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil}acético

20 TLC: Fr 0,65 (cloroformo: metanol: agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(31): Ácido 4-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)propil]benzoico

25 TLC: Fr 0,40 (cloruro de metileno: acetato de etilo: metanol = 8:4:1);

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,60 - 2,98 (m, 6 H), 3,66 - 3,86 (m, 2 H), 4,70 - 4,82 (m, 2 H), 5,69 (s, 2 H), 7,06 - 7,18 (m, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 2 H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 12,7 (s a, 1 H).

Ejemplo 6 (32): Ácido 3-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)propil]benzoico

35 TLC: Fr 0,38 (cloruro de metileno: acetato de etilo: metanol = 8:4:1);

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,58 - 2,98 (m, 6 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,68 - 4,82 (m, 2 H), 5,60 - 5,70 (m, 2 H), 7,05 - 7,18 (m, 2 H), 7,28 - 7,40 (m, 1 H), 7,43 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 - 7,90 (m, 3 H), 8,23 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 12,8 (s a, 1 H).

Ejemplo 6(33): Ácido cis-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclobutanocarboxílico

45 TLC: Fr 0,41 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 478 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(34): Ácido trans-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclobutanocarboxílico

50 TLC: Fr 0,21 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 478 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(35): Ácido 2-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)propil]benzoico

55 TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno: acetato de etilo: metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(36): Ácido 4-[2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil]benzoico

60 TLC: Fr 0,33 (cloruro de metileno: acetato de etilo: metanol = 8:4:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 479 (M + H)⁺.

65

Ejemplo 6(37): Ácido 4-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]benzoico

TLC: Fr 0,33 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

5 MS (FAB, Pos.): m/z = 517 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(38): Ácido 4-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}benzoico

10 TLC: Fr 0,27 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 461 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(39): Ácido 5-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)propil]-2-tiofenocarboxílico

15 TLC: Fr 0,12 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(40): Ácido {4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil}acético

20 TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(41): Ácido {2-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil}acético

25 TLC: Fr 0,30 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(42): Ácido 4-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

30 TLC: Fr 0,57 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

35 MS (FAB, Pos.): m/z = 511 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(43): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

40 TLC: Fr 0,34 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

MS (FAB, Pos.): m/z = 534 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(44): Ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

45 TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo);

MS (FAB, Pos.): m/z = 508 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(45): Ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

50 TLC: Fr 0,64 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 533 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(46): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

55 TLC: Fr 0,70 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 526 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(47): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

60 TLC: Fr 0,72 (acetato de etilo);

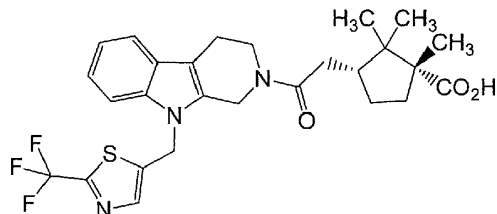
65 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 526 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(48): Ácido 4-[2-oxo-2-(9-[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

TLC: Fr 0,73 (acetato de etilo);

5 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 532$ (M + H)⁺.

Ejemplo 6(49): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]ciclopentanocarboxílico



10

TLC: Fr 0,48 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z = 534$ (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 6(50):** Ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

TLC: Fr 0,19 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 507$ (M + H)⁺.

20

Ejemplo 6(51): Ácido 4-[2-oxo-2-(9-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

25 MS (FAB, Pos.): $m/z = 532$ (M + H)⁺.

Ejemplo 6(52): Ácido (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico

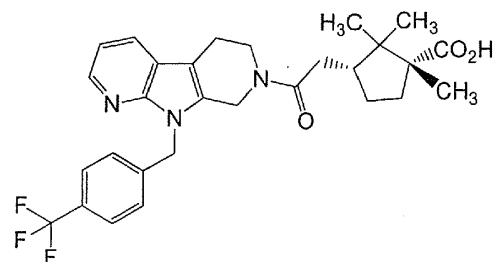
TLC: Fr 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 509$ (M + H)⁺.

30

Ejemplo 6(53): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

35



TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 528$ (M + H)⁺.

40

Ejemplo 6(54): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);

45 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 544$ (M + H)⁺.

Ejemplo 6(55): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);

50 MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 544$ (M + H)⁺.

Ejemplo 6(56): Ácido (1R,3R)-3-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico

TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);

5 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 510 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(57): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)ciclopentanocarboxílico

10 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 528 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(58): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

15

TLC: Fr 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 542 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(59): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

20

TLC: Fr 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 542 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(60): Ácido (1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

25 TLC: Fr 0,15 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

MS (FAB, Pos): m/z = 535 (M + H)⁺.

30

Ejemplo 6(61): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

35 TLC: Fr 0,70 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 534 (M + H)⁺.

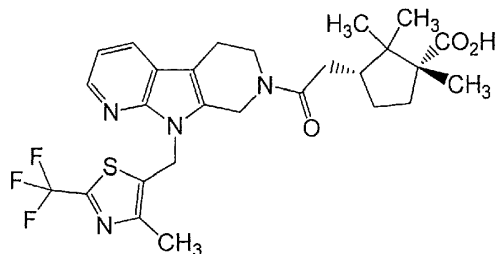
Ejemplo 6(62): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico

40 TLC: Fr 0,65 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 535 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(63): Ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxílico

45



50 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);

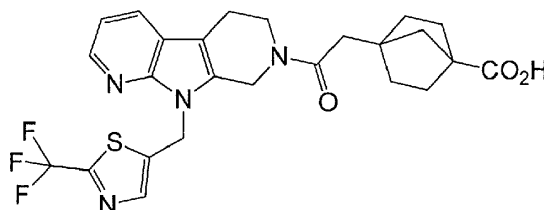
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 549 (M + H)⁺, 255,

Ejemplo 6(64): Ácido 4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico

55 TLC: Fr 0,34 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 547 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(65): Ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico



5

TLC: Fr 0,65 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 519 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(66): Ácido 4-[2-(9-1[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

10

TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 533 (M + H)⁺.

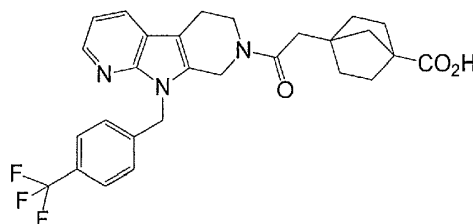
Ejemplo 6(67): Ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

15

TLC: Fr 0,34 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 494 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 6(68): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico



25

TLC: Fr 0,61 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 512 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(69): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

30

TLC: Fr 0,55 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 40 V): m/z = 512 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(70): Ácido 4-(2-oxo-2-19-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

35

TLC: Fr 0,61 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (ES, Pos.): m/z = 528 (M+H)⁺.

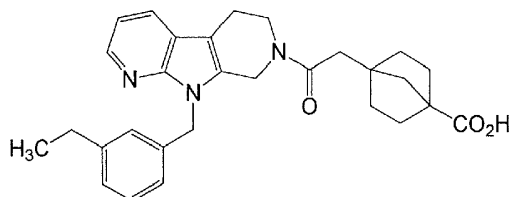
40

Ejemplo 6(71): Ácido 4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

45

TLC: Fr 0,61 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 528 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(72): Ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico



5

TLC: Fr 0,42 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (ESI, Pos.): m/z = 472 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(73): Ácido 4-{2-[9-(3-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

10

TLC: Fr 0,38 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (ESI, Pos.): m/z = 502 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(74): Ácido 4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

15

TLC: Fr 0,30 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 541 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 6(75): Ácido 4-[2-(8-fluoro-9-{2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il}metil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

25

TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 536 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(76): Ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

30

TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo);
MS (ESI, Pos.): m/z = 510 (M + H)⁺.

Ejemplo 6(77): Ácido 4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

35

TLC: Fr 0,38 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 536 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (78): Ácido 4-{2-[9-(4-bifenililmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

40

TLC: Fr 0,38 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (79): Ácido 4-{2-oxo-2-[9-(3-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

45

TLC: Fr 0,38 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 536 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 80): Ácido 5-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-2-piridincarboxílico

50

TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 519 (M + H)⁺.

55

Ejemplo 6(81): Ácido 5-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2-piridincarboxílico

TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

60

MS (ESI, Pos.): m/z = 511 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (82): Clorhidrato del ácido {4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperidinil}acético

5 TLC: Fr 0,21 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 557 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (83): Ácido 5-(2-[9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-piridincarboxílico

10 TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (84): Clorhidrato del ácido (4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-1-piperidinil)acético

15 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 539 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (85): Clorhidrato del ácido [4-(2-[9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-1-piperidinil]acético

20 TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 544 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (86): Clorhidrato del ácido {4-[2-(8-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperidinil}acético

30 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 539 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (87): Clorhidrato del ácido [4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperidinil]acético

35 TLC: Fr 0,48 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 531 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (88): Ácido 4-(2-[9-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

40 TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 541 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (89): Ácido 4-{2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

45 TLC: Fr 0,47 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 553 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (90): Ácido 4-[2-(6-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

50 TLC: Fr 0,51 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 536 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (91): Ácido 4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

55 TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 554 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 (92): Ácido 4-(2-[6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

60 TLC: Fr 0,48 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 545 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (93): Ácido 4-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico

5

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 479 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (94): Ácido 3-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1-adamantanecarboxílico

10

TLC: Fr 0,56 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 559 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (95): Ácido 5-(2-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-2-piridincarboxílico

15

TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 493 (M + H)^+$.

20

Ejemplo 6 (96): Ácido 5-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-2-piridincarboxílico

TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

25

MS (ESI, Pos.): $m/z = 495 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (97): Ácido 5-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-2-piridincarboxílico

TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

30

MS (ESI, Pos.): $m/z = 511 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (98): Ácido 5-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-2-piridincarboxílico

35

TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 455 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (99): Ácido 5-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-2-piridincarboxílico

40

TLC: Fr 0,19 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 502 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (100): Ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-2-metilbenzoico

45

TLC: Fr 0,21 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

MS (ESI, Pos.): $m/z = 468 (M + H)^+$.

50

Ejemplo 6 (101): Ácido 2-metil-4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}benzoico

TLC: Fr 0,18 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

55

MS (ESI, Pos.): $m/z = 532 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (102): Ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-2-metilbenzoico

TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

60

MS (ESI, Pos.): $m/z = 506 (M + H)^+$.

Ejemplo 6 (103): Ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[[2-(fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}etil)benzoico

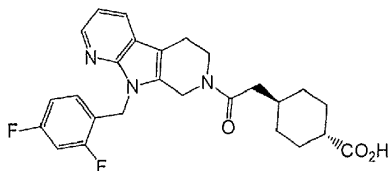
65

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 537 (M + H)+.

Ejemplo de referencia 2: Ácido trans-4-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}ciclohexanocarboxílico

5

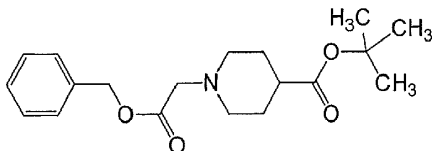


TLC: Fr 0,37(cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,75 - 1,37 (m, 4 H), 1,45 - 1,92 (m, 5 H), 1,92 - 2,38 (m, 3 H), 2,62 - 2,84 (m, 2 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,38 - 5,56 (m, 2 H), 6,86 - 7,03 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz), 7,21 - 7,36 (m, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 1 H), 8,20 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 11,97 (s, 1 H).

10

Ejemplo de fabricación de referencia 22: 1-[2-(benciloxi)-2-oxoetil]piperidin-4-carboxilato de terc-butilo



15

A una suspensión (39 ml) de piperidin-4-carboxilato de terc-butilo (2,6 g) en acetonitrilo se le añadió en porciones diisopropiltilamina (4,4 ml), posteriormente, bromoacetato de bencilo (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 → 0:1) para obtener el compuesto del título (3,4 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

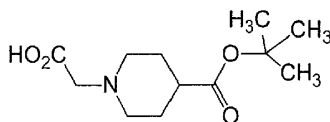
20

TLC: Fr 0,66 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9 H) 1,68 - 1,92 (m, 4 H) 2,10 - 2,35 (m, 3 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,26 (s, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,25 - 7,41 (m, 5 H).

25

Ejemplo de fabricación de referencia 23: Ácido [4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il]acético



30

El compuesto (3,4 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 22 se disolvió en etanol (41 ml), se añadió Pd al 5 %/C (producto hidratado al 50 %, 340 mg) en la atmósfera de argón, y se sopló hidrógeno en la solución durante 2,5 horas mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de reemplazar el sistema con argón, el catalizador se retiró por filtración usando Celite, y éste se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,5 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35

TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 85:13:2);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9 H) 1,97 - 2,25 (m, 4 H) 2,40 - 2,54 (m, 1 H) 2,95 - 3,45 (m, 4 H) 3,46 (s, 2 H) 7,43 - 7,96 (s a, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 24: 1-[2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil]piperidin-4-carboxilato de terc-butilo

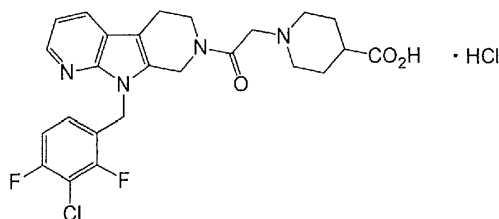
40

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 23, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 para obtener el compuesto del título (50 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

50

TLC: Fr 0,58(diclorometano:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,42 - 1,44 (m, 9 H) 1,48 - 1,95 (m, 4 H) 2,00 - 2,28 (m, 3 H) 2,68 - 2,96 (m, 4 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,84 - 3,98 (m, 2 H) 4,65 - 4,88 (m, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 6,70 - 7,16 (m, 3 H) 7,81 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,23 - 8,34 (m, 1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 25: Clorhidrato del ácido 1-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico

5 Al compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 24 se le añadieron secuencialmente una solución 4 N (4 ml) de cloruro de hidrógeno en dioxano, y agua (0,1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo, se retiró por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (25 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

10 TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 - 2,31 (m, 4 H) 2,64 - 4,53 (m, 12 H) 4,63 - 4,80 (m, 2 H) 5,51 - 5,63 (m, 2 H) 6,91 - 7,04 (m, 1 H) 7,14 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 7,87 - 8,02 (m, 1 H) 8,23 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1 H) 9,47 - 9,77 (m, 1 H).

Ejemplo 7 (1) - Ejemplo 7 (78)

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de beta-carbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 23 o el éster correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 25 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 7(1): Ácido 1-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico

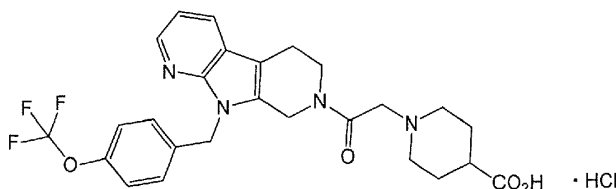
30 TLC: Fr 0,53 (cloruro de metileno:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 15:5:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,20 - 1,74 (m, 11 H), 1,80 - 2,05 (m, 2 H), 2,50 - 2,80 (m, 2 H), 3,00 - 3,20 (m, 2 H), 3,45 - 3,68 (m, 2 H), 4,50 - 4,90 (m, 2 H), 5,35 - 5,55 (m, 2 H), 7,07 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,38 (m, 4 H), 8,02 - 8,12 (m, 1 H), 8,21 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 7 (2): Ácido [1-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil)acético

35 TLC: Fr 0,55 (cloruro de metileno:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 15:5:1);

40 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 559 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (3): Clorhidrato del ácido 1-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-4-piperidincarboxílico

45 TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 517 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (4): Clorhidrato del ácido 1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico

50 TLC: Fr 0,21 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 551$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (5): Clorhidrato del ácido 1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

5 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 535$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (6): Clorhidrato del ácido 1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

10 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 579$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (7): Clorhidrato del ácido [1-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidinil]acético

15 TLC: Fr 0,34 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 531$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (8): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

20 TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 565$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (9): Clorhidrato del ácido [1-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]etil)-4-piperidinil]acético

30 TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 530$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (10): Clorhidrato del ácido 1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

35 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 563$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (11): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

40 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 549$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (12): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

45 TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (FAB, Pos.): $m/z = 548$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (13): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

50 TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 593$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (14): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

55 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 577$ (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (15): Clorhidrato del ácido (1-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

60 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 534 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (16): Clorhidrato del ácido [1-(2-{8-fluoro-9-[4-(trifluorometoxi)encil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

5 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 548 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (17): Clorhidrato del ácido (1-{2-[9-(3,5-diclorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil)acético

10 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 532 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (18): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

15 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 582 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (19): Clorhidrato del ácido [1-(2-{8-fluoro-9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

20 TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 566 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (20): Clorhidrato del ácido 1-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico

30 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 520 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (21): Clorhidrato del ácido 1-(2-{8-fluoro-9-[4-(trifluorometoxi)encil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

35 TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 534 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (22): Clorhidrato del ácido 1-{2-[9-(3,5-diclorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidincarboxílico

40 TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 518 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (23): Clorhidrato del ácido 1-(2-{8-fluoro-9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

45 TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 552 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (24): Clorhidrato del ácido 1-(2-{9-[(5-cloro-2-tienil)metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

50 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 490 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (25): Clorhidrato del ácido 1-[2-(8-fluoro-9-[(5-(trifluorometil)-2-tienil)metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidincarboxílico

55 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z = 524 (M + H)^+$.

Ejemplo 7 (26): Clorhidrato del ácido [1-(2-{9-[(5-cloro-2-tienil)metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

60 TLC: Fr 0,48 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

65

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 504 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (27): Clorhidrato del ácido {1-[2-(8-fluoro-9-{5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil}acético

5 TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 538 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (28): Diclorhidrato del ácido [4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperazinil]acético

10 TLC: Fr 0,05(cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28 % = 85:13:2);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,65 - 2,96 (m, 2 H) 3,34 - 5,69 (m, 21 H) 7,10 - 7,39 (m, 5 H) 7,93 - 8,04 (m, 1 H) 8,25 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 7 (29): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

15 TLC: Fr 0,06(cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28 % = 85:13:2);
20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,65 - 3,01 (m, 2 H) 3,25 - 5,92 (m, 21 H) 7,05 - 7,36 (m, 2 H) 7,45 - 7,68 (m, 2 H) 7,91 - 8,03 (m, 1 H) 8,20 - 8,40 (m, 1 H).

Ejemplo 7 (30): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

25 TLC: Fr 0,05(cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28 % = 85:13:2);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,66 - 2,96 (m, 2 H) 3,34 - 5,80 (m, 21 H) 6,93 - 7,60 (m, 4 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H).

Ejemplo 7 (31): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

30 TLC: Fr 0,17 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
35 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 560 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (32): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

40 TLC: Fr 0,17 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 594 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (33): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

45 TLC: Fr 0,15 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 578 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (34): Diclorhidrato del ácido (4-{2-[9-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-1-piperazinil)acético

50 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 535 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (35): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{8-fluoro-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

55 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 549 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (36): Diclorhidrato del ácido (4-{2-[9-(3,5-diclorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-1-piperazinil)acético

60 TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
65 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 533 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (37): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

5 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 583 (M + H)⁺.

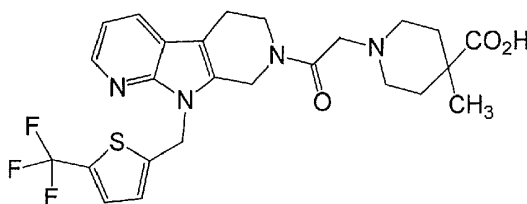
Ejemplo 7 (38): Diclorhidrato del ácido [4-(2-{8-fluoro-9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

10 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 567 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (39): Ácido 4-metil-1-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico

15



TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol = 4:1);

20 MS (FAB, Pos.): m/z = 521 (M + H)⁺.

20

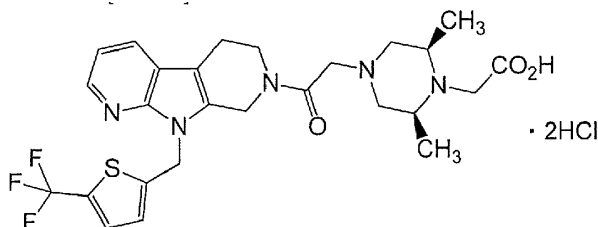
Ejemplo 7 (40): Ácido 4-hidroxi-1-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico

TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

25 MS (FAB, Pos.): m/z = 523 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (41): Diclorhidrato del ácido rel-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1-piperazinil]acético

30



TLC: Fr 0,17 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 550 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (42): Ácido 4-metoxi-1-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico

TLC: Fr 0,14 (cloroformo:metanol:agua = 80:20:1);

35 MS (FAB, Pos.): m/z = 537 (M + H)⁺.

40

Ejemplo 7 (43): Ácido rel-((3R,5S)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1-piperazinil]acético

TLC: Fr 0,06 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 85:13:2);

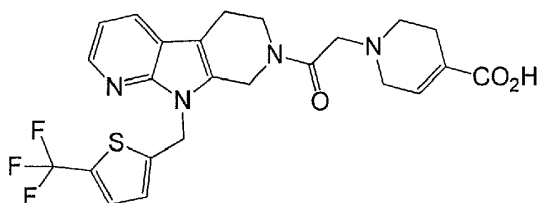
45 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 550 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (44): Clorhidrato del ácido {1-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidinil]acético

TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

50 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (45): Ácido 1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridincarboxílico



5

TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:agua = 90:10:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 505 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (46): Clorhidrato del ácido 1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidincarboxílico

10

TLC: Fr 0,16 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (47): Diclorhidrato del ácido {4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-1-piperazinil}acético

15

TLC: Fr 0,07 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 521 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 7 (48): Clorhidrato del ácido 2-amino-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico

25

TLC: Fr 0,11 (cloroformo:metanol:agua = 80:20:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 481 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (49): Diclorhidrato del ácido rel-((2R,6S)-4-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2,6-dimetil-1-piperazinil}acético

30

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 567 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (50): Diclorhidrato del ácido rel-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-1-piperazinil}acético

35

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 549 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (51): Diclorhidrato del ácido rel-[(2R,6S)-4-(2-{9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-2,6-dimetil-1-piperazinil}acético

40

TLC: Fr 0,56 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 533 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (52): Ácido 1-(2-{9-[[5-cloro-2-tienil]metil]-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-metil-4-piperidincarboxílico

45

TLC: Fr 0,31 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 504 (M + H)⁺.

50

Ejemplo 7 (53): Ácido 4-metil-1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)etil]-4-piperidincarboxílico

55

TLC: Fr 0,37 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (54): Ácido 1-[2-(8-fluoro-9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-metil-4-piperidincarboxílico

TLC: Fr 0,37 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

5 MS (FAB, Pos.): m/z = 538 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (55): Clorhidrato del ácido (1-{2-[9-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil)acético**

10 TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 500 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (56): Clorhidrato del ácido 1-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-4-piperidincarboxílico**

15

TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 525 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (57): Clorhidrato del ácido 1-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidincarboxílico**

20

TLC: Fr 0,48 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 517 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (58): Clorhidrato del ácido (1-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-4-piperidinil)acético**

25

TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 539 (M + H)⁺.

30

Ejemplo 7 (59): Diclorhidrato del ácido [4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-piperazinil]acético

35 TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 532 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (60): Diclorhidrato del ácido [4-(2-[9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético**

40

TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 545 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (61): Clorhidrato del ácido [1-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidinil]acético**

45

TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 531 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (62): Clorhidrato del ácido [1-(2-[9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético**

50

TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 544 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (63): Diclorhidrato del ácido [4-(2-[8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético**

55 TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 549 (M + H)⁺.

60

Ejemplo 7 (64): Clorhidrato del ácido 1-(2-[8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico

65 TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 534 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (65): Clorhidrato del ácido [1-(2-{8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

5 MS (ESI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (66): Clorhidrato del ácido (1-{2-[8-fluoro-9-(3-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil)acético**

10 TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 482 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (67): Clorhidrato del ácido (1-{2-[8-fluoro-9-(4-fluorobencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil)acético**

15

TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 482 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (68): Diclorhidrato del ácido {4-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperazinil}acético**

20

TLC: Fr 0,12 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 558 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (69): Clorhidrato del ácido 1-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidincarboxílico**

25

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 543 (M + H)⁺.

30

Ejemplo 7 (70): Clorhidrato del ácido {1-[2-(6,8-difluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil}acético

TLC: Fr 0,21 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

35 MS (ESI, Pos.): m/z = 557 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (71): Diclorhidrato del ácido {4-[2-(8-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-1-piperazinil}acético**

40

TLC: Fr 0,21 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (72): Diclorhidrato del ácido (4-{2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-1-piperazinil)acético**

45

TLC: Fr 0,38 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 557 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (73): Clorhidrato del ácido (1-{2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil}-4-piperidinil)acético**

50

TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 556 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (74): Clorhidrato del ácido {1-[2-(6-fluoro-9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil}acético**

55

TLC: Fr 0,21 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 539 (M + H)⁺.

60

Ejemplo 7 (75): Ácido [4-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético

TLC: Fr 0,10 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

65 MS (ESI, Pos.): m/z = 549 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 (76): Ácido [1-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético

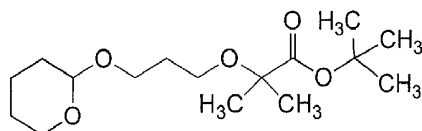
TLC: Fr 0,24 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

5 MS (ESI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (77): Ácido [(1S,4S)-5-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]acético**

10 TLC: Fr 0,47 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS(FAB, Pos.): m/z = 544 (M + H)⁺.**Ejemplo 7 (78): Clorhidrato del ácido 1-(2-{9-[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico**

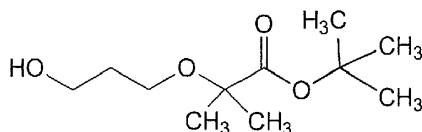
15 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 530 (M + H)⁺.**Ejemplo de fabricación de referencia 26: 2-metil-2-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]propanoato de terc-butilo**

25 A una solución (22 ml) de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de terc-butilo (1,0 g) en N,N-dimetilformamida se le añadió hidruro sódico (250 mg) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, en un baño de hielo, se añadió gota a gota 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (0,88 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N en un baño de hielo, seguido de la extracción con t-butil metil éter. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de

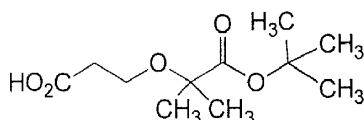
30 cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas, en forma de una mezcla (400 mg) con 2-hidroxi-2-metilpropanoato de terc-butilo.

TLC: Fr 0,23 (hexano:acetato de etilo = 8:1);

35 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,37 (s, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 1,31 - 1,93 (m, 8 H) 3,42 - 3,56 (m, 4 H) 3,77 - 3,91 (m, 2 H) 4,55 - 4,60 (m, 1 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 27: 2-(3-hidroxi-propoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo**

40 A una solución (4,3 ml) del compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 26 (400 mg: mezcla con 2-hidroxi-2-metilpropanoato de terc-butilo) en metanol se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (26 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (18 l), ésta se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 → 4:1 → 2:1) para obtener el compuesto del título (130 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 TLC: Fr 0,22 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

50 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,37 (s, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 1,64 - 1,84 (m, 2 H) 3,31 (s a, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 2 H) 3,73 - 3,84 (m, 2 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 28: Ácido 3-(2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)propiónico**

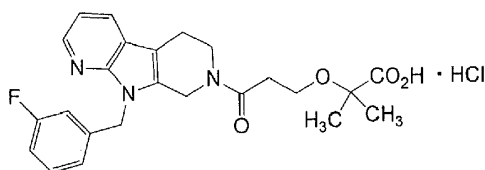
55

A una solución del compuesto (116 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 27 en acetonitrilo se le añadieron secuencialmente una solución de tampón de dihidrogenofosfato sódico (2,7 ml, pH: 6,58), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (9 mg) y una solución acuosa (1,2 ml) de clorito sódico (97 mg) y una solución de hipoclorito sódico (50 µl) a temperatura ambiente, la temperatura se elevó a 50 °C, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito sódico en un baño de hielo, y se confirmó que la solución se volvió incolora y transparente, seguido de concentración. Al residuo resultante se le añadió ácido clorhídrico 5 N, éste se extrajo con acetato de etilo dos veces, y el extracto se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (118 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,23 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,41 (s, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 29: Clorhidrato del ácido 2-{3-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-3-oxopropoxi}-2-metilpropanoico



Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 28, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 25 para obtener el compuesto del título (59 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,09 (cloroformo:metanol:amoniac acuos al 28 % = 85:13:2);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,20 - 1,34 (m, 6 H) 2,23 - 2,87 (m, 4 H) 3,50 - 3,84 (m, 4 H) 4,21 - 5,05 (m, 4 H) 5,47 - 5,57 (m, 2 H) 6,87 - 7,17 (m, 4 H) 7,28 - 7,39 (m, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 1 H) .

30 Ejemplo 8(1) - Ejemplo 8(5)

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 28, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 25 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 8(1): Ácido 2-metil-2-(3-oxo-3-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]propoxi)propanoico

TLC: Fr 0,18(cloroformo:metanol:amoniac acuos al 28 % = 85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 8(2): Ácido 2-(3-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-3-oxopropoxi)-2-metilpropanoico

TLC: Fr 0,17(cloroformo:metanol:amoniac acuos al 28 % = 85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.

Ejemplo 8(3): Ácido 2-(3-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-3-oxopropoxi)-2-metilpropanoico

TLC: Fr 0,15(cloroformo:metanol:amoniac acuos al 28 % = 85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

Ejemplo 8(4): Ácido 2-metil-2-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)propoxi]propanoico

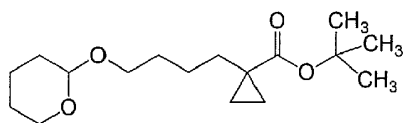
TLC: Fr 0,16(cloroformo:metanol:amoniac acuoso al 28 % = 85:13:2);

5 MS (ESI, Pos.): m/z = 496 (M + H)⁺.**Ejemplo 8(5): Ácido 2-metil-2-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)propoxi]propanoico**

10 TLC: Fr 0,16(cloroformo:metanol:amoniac acuoso al 28 % = 85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z = 496 (M + H)⁺.**Ejemplo de fabricación de referencia 30: 1-[4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)butil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo**

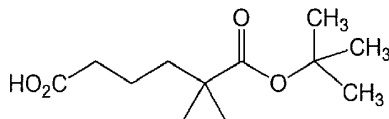
15



En la atmósfera de argón, se disolvieron ciclopropilcarboxilato de terc-butilo (3,76 g) y 2-(4-bromobutoxi)tetrahidro-2H-pirano (7,52 g) en anhídrido/THF (106 ml), seguido de enfriamiento a una temperatura interna de -65 °C. Se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M, solución de THF:heptano:etilbenceno) (19,8 ml) durante 15 minutos. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción, y se añadieron agua, y hexano:acetato de etilo (1:1), seguido de extracción. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido por concentración se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 98:2 → 90:10) para obtener el compuesto del título (3,86 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,40 (hexano:acetato de etilo = 9:1);

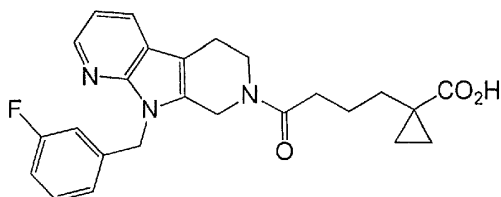
¹H RMN (CDCl₃): δ 0,60 (2 H), 1,10 (2 H), 1,42 (9 H), 1,45 - 1,90 (12 H), 3,34 - 3,43 (1 H), 3,45 - 3,54 (1 H), 3,68 - 3,78 (1 H), 3,82 - 3,91 (1 H), 4,54 - 4,60 (1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 31: Ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropil]butanoico

A una solución del compuesto (4,32 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 30 en metanol (29 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (28 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, posteriormente, el metanol se retiró por destilación, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener 1-(4-hidroxibutil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (3,20 g). Éste se disolvió en acetonitrilo (118 ml), se añadió un tampón fosfato (pH 6,6, 79 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C. Se añadieron un radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO, 227 mg), una solución acuosa de clorito sódico (clorito sódico 2,62 g, agua 16 ml) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (0,5 %, 16 ml), y la mezcla se agitó durante 15 horas. Después de dejar enfriar, se añadieron una solución acuosa de sulfito sódico y ácido clorhídrico 2 N, seguido de la extracción con acetato de etilo. Esto se extrajo a la inversa con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se añadió ácido clorhídrico 2 N para hacer ácida la solución, seguido de la extracción con acetato de etilo. Esto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (3,08 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,38 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,64 (2 H), 0,97 (2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,36 - 1,46 (2 H), 1,54 - 1,70 (2 H), 2,16 (2 H), 12,0 (1 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 32: Ácido 1-[4-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-4-oxobutil]ciclopropanocarboxílico

5 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el

10 Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 31, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 25 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

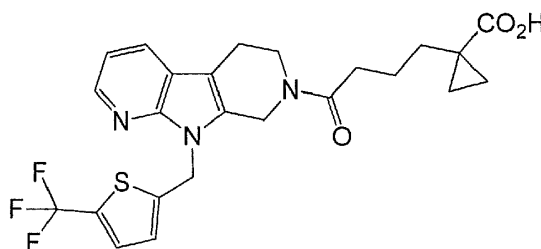
TLC: Fr 0,46 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,56 - 0,72 (m, 2 H), 0,95 - 1,06 (m, 2 H), 1,32 - 1,72 (m, 4 H), 2,22 - 2,45 (m, 2 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,42 - 5,54 (m, 2 H), 6,85 - 7,05 (m, 4 H), 7,28 - 7,38 (m, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H), 8,20 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 11,97 (s a, 1 H).

Ejemplo 9(1) - Ejemplo 9(4)

20 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el

25 Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 31, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 25 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 9(1): Ácido 1-[4-oxo-4-(9-[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]butil]ciclopropanocarboxílico

35 TLC: Fr 0,47 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,55 - 0,78 (m, 2 H), 0,90 - 1,10 (m, 2 H), 1,36 - 1,76 (m, 4 H), 2,30 - 2,58 (m, 2 H), 2,62 - 2,90 (m, 2 H), 3,63 - 3,88 (m, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 5,58 - 5,78 (m, 2 H), 7,02 - 7,24 (m, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 4, 5 Hz, 1 H), 12,02 (s a, 1 H).

Ejemplo 9(2): Ácido 1-[4-oxo-4-(9-[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]butil]ciclopropanocarboxílico

TLC: Fr 0,36 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 492 (M + H)⁺.

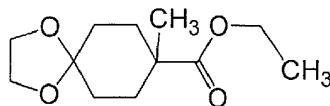
Ejemplo 9(3): Ácido 1-[4-oxo-4-(9-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]butil]ciclopropanocarboxílico

TLC: Fr 0,33 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

50 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 493 (M + H)⁺.

Ejemplo 9(4): Ácido 1-[4-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-4-oxobutil]ciclopropanocarboxílico

TLC: Fr 0,38 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

5 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 507 (M + H)⁺.**Ejemplo de fabricación de referencia 33: 8-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo**

10 Se disolvieron 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (25,1 g) y etilenglicol (32,3 g) en 80 ml de tolueno, se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (563 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante una noche. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución de hexano:acetato de etilo = 3:1 (150 ml) para diluir la reacción, posteriormente, se añadieron 100 ml de agua, y se

15 realizó una operación de extracción. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el producto en bruto. Éste se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener un intermedio cetil (32,1 g).

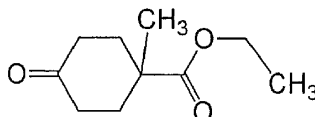
20 Se disolvió diisopropilamida de litio (37,5 ml) en 50 ml de THF, y se añadió gota a gota una solución del intermedio cetil (10,7 g) en 12 ml de THF durante 5 minutos mientras se agitaba a una temperatura interna de -30 °C. Después se agitó esta solución a una temperatura interna de -30 °C durante 20 minutos, y se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (14,2 g) en 12 ml de THF a esa temperatura durante 5 minutos. En ese momento, una temperatura interna se elevó a -5 °C. Esta solución se agitó durante 1 hora hasta que la temperatura interna se

25 convirtió en 23 °C, se añadió agua para detener la reacción, se realizó la operación de extracción (THF, una vez), la capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, y se realizó la operación de re-extracción (acetato de etilo, dos veces). La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,8 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30 TLC: Fr 0,51 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,19 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,43-1,71 (m, 6 H), 2,09-2,17 (m, 2 H), 3,93 (s, 4 H), 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 34: 1-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo**

35



El compuesto (12,8 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 33 se disolvió en 100 ml de acetona, se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 2 N mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa

40 temperatura durante una noche. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron 100 ml de tetrabutil metil éter, y se realizó una operación de extracción. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 9,7 g del producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 3 % → 25 %) para obtener el compuesto del título (8,34 g)

45 que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,41 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25-1,32 (m, 6 H), 1,58-1,73 (m, 2 H), 2,27-2,51 (m, 6 H), 4,22 (c, J = 7, 2 Hz, 2 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 35: trans-4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo**

El compuesto (3,68 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 34 y ácido de Meldrum (3,17 g) se disolvieron en 40 ml de dimetilformamida, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,09 g) mientras se agitaba a

55 temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 300 ml de agua, y se realizó una operación de extracción (hexano:acetato de etilo = 3:1). La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 6,8 g del producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 18 % → 29 %) para obtener una mezcla

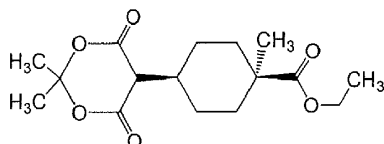
60

isomérica (3,36 g) de trans:cis = 10:11. La mezcla isomérica se disolvió en 4 ml de acetato de etilo, y la solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El cristal precipitado se filtró, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (437 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,48 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,12-1,29 (m, 8 H), 1,48-1,60 (m, 2 H), 1,67-1,87 (m, 8 H), 2,24-2,46 (m, 3 H), 3,33 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H).

Ejemplo de fabricación de referencia 36: Ácido [trans-4-(etoxicarbonil)-4-metilciclohexil]acético



10

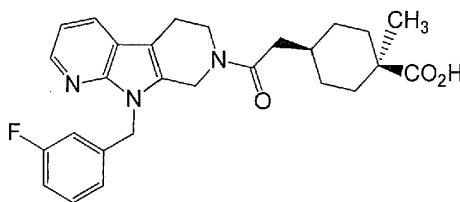
El compuesto (370 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 35 se disolvió en 2,5 ml de dimetilformamida y 0,25 ml de agua, y la solución se agitó a 115 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 30 ml de agua, y se realizó una operación de extracción (hexano:acetato de etilo = 1:1). La capa orgánica resultante se lavó usando una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (274 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,41 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,98-1,29 (m, 10 H), 1,63-1,80 (m, 3 H), 2,15-2,27 (m, 4 H), 4,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H).

20

Ejemplo de fabricación de referencia 37: Ácido cis-4-{2-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-1-metilciclohexanocarboxílico



25

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 36, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30

TLC: Fr 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

35 MS (FAB, Pos.): $m/z = 464$ (M + H)⁺.

Ejemplo 10(1) - Ejemplo 10(20)

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 36, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

40

45

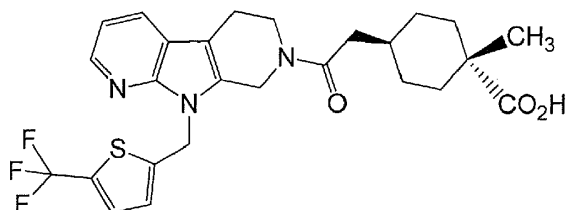
Ejemplo 10(1): Ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

50

TLC: Fr 0,25 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z = 520$ (M + H)⁺.

Ejemplo 10(2): Ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico



5

TLC: Fr 0,62 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(3): Ácido trans-4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-metilciclohexanocarboxílico

10

TLC: Fr 0,45 (acetato de etilo);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 496 (M + H)⁺.

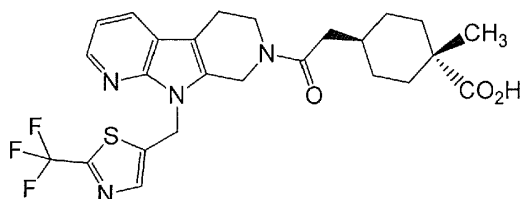
Ejemplo 10(4): Ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

15

TLC: Fr 0,36 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 514 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 10(5): Ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico



25

TLC: Fr 0,25 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (FAB, Pos.): m/z = 521 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(6): Ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

30

TLC: Fr 0,35 (acetato de etilo:n-hexano = 2:1);
MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(7): Ácido cis-4-(2-{9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-metilciclohexanocarboxílico

35

TLC: Fr 0,27 (acetato de etilo:n-hexano = 2:1);
MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 496 (M + H)⁺.

40

Ejemplo 10(8): Ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

40

TLC: Fr 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 520 (M + H)⁺.

45

Ejemplo 10(9): Ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

50

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo);
MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 521 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(10): Ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,59 (acetato de etilo);

5 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(11): Ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico

10 TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(12): Ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico

15

TLC: Fr 0,63 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 530 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(13): Ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico

20

TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 530 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(14): Ácido cis-1-metil-4-[2-(9-[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico

25

TLC: Fr 0,51 (acetato de etilo);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 535 (M + H)⁺.

30

Ejemplo 10(15): Ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,29 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

35 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 530 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(16): Ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico

40

TLC: Fr 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 530 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(17): Ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico

45

TLC: Fr 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(18): Ácido trans-1-metil-4-[2-(9-[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico

50

TLC: Fr 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 535 (M + H)⁺.

Ejemplo 10(19): Ácido cis-1-hidroxi-4-[2-oxo-2-(9-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

55

TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

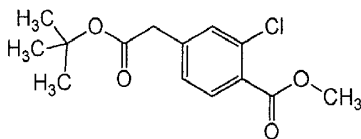
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 523 (M + H)⁺.

60

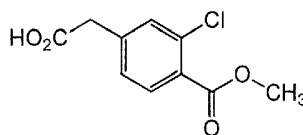
Ejemplo 10(20): Ácido trans-1-hidroxi-4-[2-oxo-2-(9-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico

TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

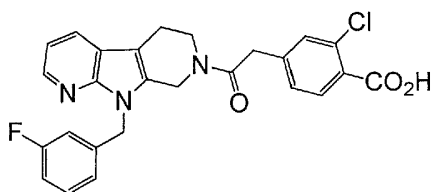
65 MS (ESI, Pos.): m/z = 523 (M + H)⁺.

Ejemplo de fabricación de referencia 38: 4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-clorobenzoato de metilo

- 5 A una suspensión de THF anhidro (4,5 ml) que contenía cinc activo (530 mg) se le añadieron bromoacetato de terc-butilo (800 μ l) y 1,2-dibromoetano (15 μ l), y se realizó una reacción a 90 °C durante 3 minutos usando un aparato iniciador de síntesis por microondas fabricado por Biotage. La centrifugación se realizó para obtener el sobrenadante, para preparar una solución de bromuro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilcinc en THF.
- 10 A 2-cloro-4-yodobenzoato de metilo (296 mg) se le añadió una solución (4,5 ml) de bromuro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilcinc en THF, después, se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (51 mg), y se realizó una reacción a 50 W y 80 °C durante 10 minutos usando un aparato de síntesis por microondas fabricado por CEM Co. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se añadió acetato de etilo. Los productos insolubles se retiraron por filtración con Celite, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa de presión media W-prep 2XY (columna: columna principal M, columna de inyección S; ajuste de condición automática: n-hexano:acetato de etilo = 4:1, Fr = 0,60) para obtener el compuesto del título (94 mg) que tenía los siguientes valores de las propiedades físicas.
- 15
- 20 TLC: Fr 0,58 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1);
 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,80 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo de fabricación de referencia 39: 4-(carboximetil)-2-clorobenzoato de metilo

- 25
- A una solución del compuesto (87 mg) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 38 en cloruro de metileno (1,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a sequedad a presión reducida para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 30 TLC: Fr 0,28 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,82 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).

Ejemplo de fabricación de referencia 40: Ácido 2-cloro-4-{2-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}benzoico

- 40 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirropiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 5 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 6 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 7 \rightarrow Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 39, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 45 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol = 9:1);
 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 478 (M + H) $^+$.

50

Ejemplo 11(1) - Ejemplo 11(39)

Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de betacarbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 39 o el éster correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 11(1): Ácido 2-cloro-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,24 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 534 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(2): Ácido 2-fluoro-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,23 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 20 V): m/z = 518 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(3): Ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,47 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 20 V): m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(4): Ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,51 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 20 V): m/z = 530 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(5): Ácido 3-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,43 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 20 V): m/z = 530 (M + H)⁺.

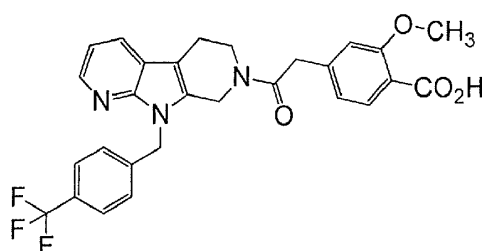
Ejemplo 11(6): Ácido 2-metil-2-[4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil]propanoico

TLC: Fr 0,48 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 20 V): m/z = 542 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(7): Ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico

TLC: Fr 0,50 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (APCI, Pos. 20 V): m/z = 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(8): Ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico



TLC: Fr 0,45 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

5 **Ejemplo 11(9):** Ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)benzoico

TLC: Fr 0,43 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

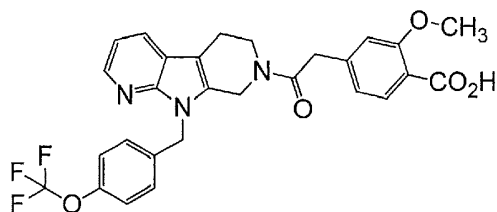
10 **Ejemplo 11(10):** Ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,46 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 530 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 11(11):** Ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

20 TLC: Fr 0,44 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 531 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(12): Ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)benzoico



25

TLC: Fr 0,50 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.

30 **Ejemplo 11(13):** Ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)benzoico

TLC: Fr 0,50 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
MS (AB, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 11(14): Ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)benzoico

40 TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 508 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(15): Ácido 4-(2-(9-[3-(difluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-2-metilbenzoico

45 TLC: Fr 0,39 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 490 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(16): Ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

50

TLC: Fr 0,45 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);
MS (FAB, Pos.): m/z = 514 (M + H)⁺.

55 **Ejemplo 11(17):** Ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,44 (cloruro de metileno: metanol:agua);
MS (FAB, Pos.): m/z = 515 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(18): Ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,35 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

5 MS (FAB, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(19): Ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,35 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

10 MS (FAB, Pos.): m/z = 524 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(20): Ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol = 9:1);

15 MS (FAB, Pos.): m/z = 508 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(21): Ácido 2-metoxi-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico

TLC: Fr 0,55 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

20 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 545 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(22): Ácido 2-metil-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico

TLC: Fr 0,57 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

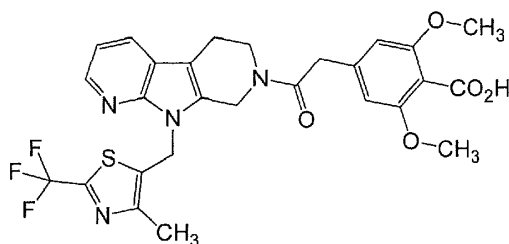
25 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 529 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(23): Ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

30 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 560 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(24): Ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico



TLC: Fr 0,10 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

35 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 575 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(25): Ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,12 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

45 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 554 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(26): Ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,12 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

55 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 554 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(27): Ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,12 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

5 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 570 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(28): Ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)benzoico

TLC: Fr 0,12 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

10 MS (ESI, Pos. 20V): m/z = 570 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(29): Ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-2,6-dimetoxibenzoico

TLC: Fr 0,42 (cloruro de metileno:metanol:agua = 90:10:1);

15 MS (FAB, Pos.): m/z = 536 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(30): Ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,91 (acetato de etilo:ácido acético:agua = 3:1:1);

20 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 560 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(31): Ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico

TLC: Fr 0,85 (acetato de etilo:ácido acético:agua = 3:1:1);

25 MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 561 (M + H)⁺, 255,

Ejemplo 11(32): Ácido 4-[2-(8-fluoro-9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2-metoxibenzoico

TLC: Fr 0,30 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

30 MS (ESI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺, 530,

Ejemplo 11(33): Ácido 2-metoxi-4-(2-{9-[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)benzoico

TLC: Fr 0,52 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

40 MS (APCI, Pos.): m/z = 553 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(34): Ácido 2-metoxi-4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}benzoico

TLC: Fr 0,56 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

45 MS (APCI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(35): Ácido 4-(2-{8-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico

TLC: Fr 0,80 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

50 MS (ESI, Pos.): m/z = 557 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(36): Ácido 4-[2-(6,8-difluoro-9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]-2-metoxibenzoico

TLC: Fr 0,45 (cloruro de metileno:metanol = 20:1);

55 MS (ESI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(37): Ácido 4-[2-[8-fluoro-9-(4-fenoxibencil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il]-2-oxoetil]-2-metoxibenzoico

TLC: Fr 0,40 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

60 MS (ESI, Pos.): m/z = 565 (M + H)⁺.

Ejemplo 11(38): Ácido 4-(2-{6-fluoro-9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il}-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico

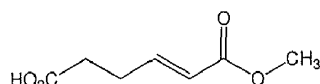
TLC: Fr 0,42 (cloruro de metileno:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

5 MS (ESI, Pos.): m/z = 557 (M + H)⁺.**Ejemplo 11(39): Ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil}-2-metoxibenzoico**

10 TLC: Fr 0,76 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 484 (M + H)⁺.**Ejemplo de fabricación de referencia 40: Ácido (4E)-6-metoxi-6-oxo-4-hexenoico**

15



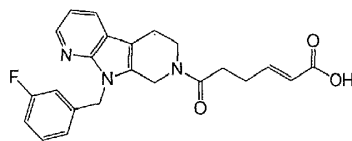
Se disolvieron ácido 4-oxobutanoico (5,0 ml, solución acuosa aproximadamente al 15 %) y fosfoacetato de trimetilo (7,8 g) en 10 ml de agua, se añadió carbonato potásico (4,06 g) mientras se agitaba a 0 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. A esta solución se le añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se realizó una operación de extracción inversa (acetato de etilo, tres veces), la capa acuosa se hizo ácida (pH 4) con ácido clorhídrico 1 N, y se realizó una operación de extracción (acetato de etilo, tres veces). La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,01 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

20

TLC: Fr 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

25 ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,52-2,57 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H), 5,83-5,91 (m, 1 H), 6,89-7,02 (m, 1 H).**Ejemplo de fabricación de referencia 41: Ácido (2E)-6-[9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-6-oxo-2-hexenoico**

30



Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 40, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35

40 TLC: Fr 0,29 (n-hexano:acetato de etilo = 1:3);

MS (FAB, Pos.): m/z = 408 (M + H)⁺.**Ejemplo 12(1)**

45 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 40, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

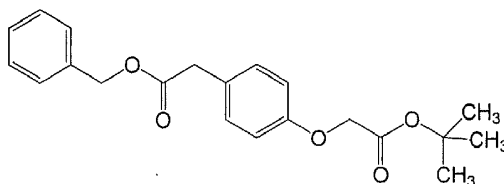
50

Ejemplo 12(1): Ácido (2E)-6-oxo-6-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-hexenoico

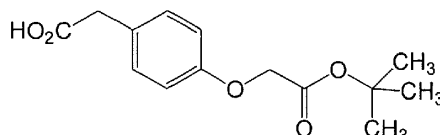
55

TLC: Fr 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 1:3);

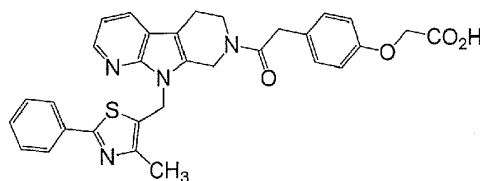
MS (FAB, Pos.): m/z = 464 (M + H)⁺.

Ejemplo de fabricación de referencia 42: {4-[2-(benciloxi)-2-oxoetil]fenoxi}acetato de terc-butilo

- 5 Se añadieron carbonato potásico (1,38 g) y bromoacetato de terc-butilo (1,07 g) a una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (17 ml) de (4-hidroxifenil)acetato de bencilo (1,21 g) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 1 hora. Posteriormente, a la mezcla se reacción se le añadió agua en un baño de hielo, y la extracción se realizó con hexano:acetato de etilo = 2:1. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 8:2) para obtener el compuesto del título (1,75 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 10 TLC: Fr 0,64 (hexano:acetato de etilo = 2:1);
¹H RMN (CDCl₃): δ 1,49 (s, 9 H) 3,61 (s, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 6,80 - 6,89 (m, 2 H) 7,16 - 7,40 (m, 7 H).

15 Ejemplo de fabricación de referencia 43: Ácido [4-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]acético

- 20 El compuesto (0,89 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 42 se disolvió en etanol (8,3 ml); se añadió paladio al 5 % sobre carbono (producto hidratado al 50 %, 89 mg) en una atmósfera de argón; y se sopló hidrógeno en la solución durante 40 minutos con agitación a temperatura ambiente. Después de reemplazar el sistema con argón, el catalizador se retiró por filtración con usando Celite seguido de concentración a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,64 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 25 TLC: Fr 0,12 (hexano:acetato de etilo = 2:1);
¹H RMN (CDCl₃): δ 1,49 (s, 9 H) 3,59 (s, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2 H).

Ejemplo 13: Ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)fenoxi]acético

- 30 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 43, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 40 TLC: Fr 0,11 (cloroformo:metanol = 9:1);
 MS (ESI, Pos.): m/z = 553 (M + H)⁺.

Ejemplo 13(1) - Ejemplo 13(4)

- 45 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno, y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8 o el derivado de beta-carbolina correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 43 o el éster correspondiente, que se
- 50

sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

5 **Ejemplo 13(1): Ácido [3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)fenoxi]acético**

TLC: Fr 0,15 (cloroformo:metanol = 9:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 540(M + H)⁺.

10 **Ejemplo 13(2): Ácido [3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)fenoxi]acético**

TLC: Fr 0,13 (cloroformo:metanol = 9:1);

15 MS (ESI, Pos.): m/z = 553(M + H)⁺.

Ejemplo 13(3): Ácido {4-[2-(6-fluoro-9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-beta-carbolin-2-il)-2-oxoetil]fenoxi}acético

20 TLC: Fr 0,48 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

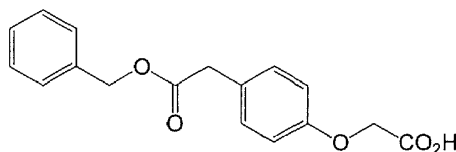
MS (ESI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺.

25 **Ejemplo 13(4): Ácido {4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)fenoxi}acético**

TLC: Fr 0,18 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);

MS (ESI, Pos.): m/z = 531 (M + H)⁺.

30 **Ejemplo de fabricación de referencia 44: Ácido {4-[2-(benciloxi)-2-oxoetil]fenoxi}acético**

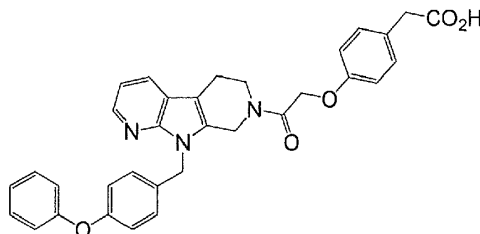


Al compuesto (0,76 g) producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 42 se le añadió una solución 4 N en dioxano de cloruro de hidrógeno (4 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2,5 horas. Después de la concentración de la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de metileno (4 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas más. La mezcla de reacción se concentró, y el producto en bruto resultante se lavó con hexano:acetato de etilo = 2:1 y después se retiró por filtración para obtener el compuesto del título (0,50 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,11 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

40 ¹H RMN (CDCl₃): 5,3,62 (s, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,83 - 6,95 (m, 2 H) 7,20 - 7,42 (m, 7 H).

Ejemplo 14: Ácido (4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi}fenil)acético



Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 44, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 548 (M + H)⁺.

Ejemplo 14(1) - Ejemplo 14(5)

5 Se usaron un haluro de alquilo correspondiente en lugar de (3-bromopropil)benceno y un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina producido por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 4 → Ejemplo de fabricación de referencia 5 → Ejemplo de fabricación de referencia 6 → Ejemplo de fabricación de referencia 7 → Ejemplo de fabricación de referencia 8, que se sometieron a una operación de acuerdo con el
10 Ejemplo de fabricación de referencia 1, y se usaron el compuesto resultante y el compuesto producido en el Ejemplo de fabricación de referencia 44 o el éster correspondiente, que se sometieron a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 11 y se sometieron adicionalmente a una operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 3 para obtener los siguientes compuestos.

15 **Ejemplo 14(1): Ácido [4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)fenil]acético**

TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 14(2): Ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)fenil]acético**

TLC: Fr 0,48 (cloroformo:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 553 (M + H)⁺.

25 **Ejemplo 14(3): Ácido [3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)fenil]acético**

30 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 540 (M + H)⁺.

35 **Ejemplo 14(4): Ácido [3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)fenil]acético**

TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol = 9:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 553 (M + H)⁺.

40 **Ejemplo 14(5): Ácido {4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etoxi]fenil}acético**

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 531 (M + H)⁺.

45 **Ejemplo 14(5): Ácido {3-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etoxi]fenil}acético**

TLC: Fr 0,48 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1);
MS (ESI, Pos.): m/z = 531 (M + H)⁺.

50 **Ejemplo 15: 9-(3-fluorobencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida**

En 3 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 9-(3-Fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (100 mg) producida por la operación de acuerdo con el Ejemplo de fabricación de referencia 1, y
55 trietilamina (263 µl). Se añadió isocianato de trimetilsililo (311 mg) con agitación a temperatura ambiente seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se realizó una operación de extracción (cloruro de metileno, una vez). Después del secado de la capa orgánica resultante con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto. Éste se lavó con acetato de etilo, y después se secó a presión reducida para obtener
60 el compuesto del título (72 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol = 10:1);

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,67-2,73 (m, 2 H), 3,58-3,67 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 6,17 (s, 2 H), 6,90-7,37 (m, 5 H), 7,84-7,91 (m, 1 H), 8,17-8,21 (m, 1 H).

65

Ejemplo 15(1) - Ejemplo 15 (2)

Se usó un derivado de tetrahidropiridopirrolpiridina correspondiente en lugar de 9-(3-fluorobencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina, que se sometió a operación de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 15 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 15(1): 9-{{2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il}metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 382 (M + H)⁺.

Ejemplo 15(2): 9-{{4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il}metil}-5,6,8,9-tetrahydro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol:agua = 100:10:1);
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z = 396 (M + H)⁺.

Ejemplo 16: Medición de la actividad inhibidora de la ENPP2 de ser humano.

Se mezclaron 10 µl de una solución del compuesto de prueba (dimetilsulfóxido al 10 %) a cada concentración y 40 µl de una solución de ENPP2 de ser humano 5 µg/ml (tampón A: Tris-HCl 10 mmol/l (pH 9,0), NaCl 500 mmol/l, MgCl₂ 5 mmol/l, Tritón X-100 al 0,05%), adicionalmente se añadieron 50 µl de una solución de lisofosfatidilcolina 16:0 (LPC) 2 mmol/l (tampón A) para reaccionar a 37 °C durante 24 horas. Posteriormente, a la solución de reacción de 10 µl se añadieron 90 µl de un tampón de medición (aminoantipirina 0,5 mmol/l, N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-metil-anilina 0,3 mmol/l, peroxidasa 1 U/ml, colina oxidasa 3 U/ml, Tris-HCl 100 mmol/l (pH 8,5), CaCl₂ 5 mmol/l) para reaccionar a 37 °C durante 20 minutos y se realizó la determinación espectrofotométrica a 555 nm.

Utilizando una curva patrón se calculó una cantidad de producción de colina (actividad enzimática) en cada compuesto de prueba, y se calculó la tasa de actividad inhibidora de cada compuesto de prueba, en la que la actividad enzimática en un control positivo al que no se añade un compuesto de prueba, fue la tasa de inhibición del 0 % y la actividad enzimática en un control negativo al que no se añade compuesto de prueba y ENPP2 de ser humano, fue la inhibición del 100 %. Adicionalmente, en relación a los presentes compuestos mostrados en la Tabla 3, se calculó un valor de CI₅₀ a partir de la tasa de actividad inhibidora a cada concentración.

[Resultados]

Como se muestra en la Tabla 2 y en la Tabla 3, los presentes compuestos tienen actividades inhibidoras de la ENPP2 significativas, incluso a 1 µM.

[Tabla 2]

Nº de ej.	Tasa de actividad inhibidora de ENPP2 (%)
6(13)	99,21
6(16)	99,05
6(49)	99,09
7(39)	99,49
10(5)	97,36
6(68)	99,20
6(72)	99,31

[Tabla 3]

Nº de ej.	Actividad inhibidora de ENPP2 CI ₅₀ (µM)
3(50)	0,0045
6(53)	0,01
6(63)	0,008
6(65)	0,0051

7(3)	0,028
7(41)	0,0049
7(45)	0,016
9(1)	0,012
10(2)	0,017
10(5)	0,0038
11(12)	0,0054
11(24)	0,0084
Ej. de ref. 2	0,014

Ejemplo 17: Medición de la presión interna de la uretra en ratas bajo anestesia

Una rata macho SD (Crl: CD(SD), Charles River Laboratories Japan, Inc., 7-10 semanas de edad) que se habían mantenido en ayunas desde la tarde del día anterior a este experimento, se anestesiaron por administración subcutánea de uretano 1,5 g/kg en la parte posterior del cuello. Después se hacer una incisión en la parte central de la parte abdominal, se insertó un catéter para duodeno dentro del lumen del duodeno y después se ató con una cuerda. Se hizo una incisión en la parte media de la parte baja abdominal y se ligó la uretra alrededor del pubis. Para la medición de la presión interna de la uretra se insertó en la uretra a través de la parte superior de la vejiga incisa, un catéter uretral equipado con un anillo en una punta y relleno con solución salina fisiológica, y se fijó por ligación en la parte del cuello de la vejiga. El catéter uretral se conectó a un transductor de presión (fabricado por Nihon Kohden Corporation), y se midió la presión interna de la uretra. En relación a la presión interna de la uretra, en primer lugar se inyectó solución salina fisiológica en la uretra para ajustar a 20 mmHg, después de eso, se confirmó que la presión interna de la uretra se redujo y estabilizó (la reducción de la presión durante 10 minutos está dentro de 0,75 mmHg), y se utilizaron en un experimento los individuos que tenían una presión interna a la estabilización de 10 mmHg o superior. El compuesto descrito en el Ejemplo 6(72) (dosis: 1,0 mg/kg) se administró por vía intravenosa y, después de aproximadamente 30 minutos, se administró 1 ml de somnopentil por vía intravenosa. Se calculó la tasa de reducción de la presión interna de la uretra (%) basándose en la presión interna de la uretra después de la administración del compuesto, en la que el valor obtenido sustrayendo el valor basal postmortem (valor mínimo de la presión interna de la uretra durante 10 minutos después de la administración de somnopentil) del valor de la presión interna de la uretra antes de la administración del compuesto (minuto 0) fue del 100%.

[Resultados]

El compuesto descrito en el Ejemplo 6(72) redujo la presión interna de la uretra en el 25% a una dosis de 1,0 mg/kg.

Ejemplo 18: Medición de la presión sanguínea-frecuencia cardíaca en una rata en estado de vigilia

Una rata macho Crl:CD (Sprague-Dawley) (Charles River Laboratories Japan, Inc., 8 semanas de edad) se anestesió mediante inhalación de isoflurano. Se insertó un catéter (catéter de polietileno PE50 INTRAMEDIC CLAY ADAMS) y se colocó de forma permanente en la arteria femoral y el otro extremo se expuso desde la piel del dorso. Para la medición de la presión sanguínea la rata se colocó en una jaula de cría. Después del transcurso de 2 horas o más desde la inserción del catéter, cada uno de los compuestos del Ejemplo de Referencia 2 y el compuesto del Ejemplo 6(72) (dosis: 100, 300 mg/kg) se administraron por vía oral de forma forzada, y se midió la presión sanguínea sin anestesia y sin sujeción. La presión arterial se midió conectando al catéter insertado en la arteria femoral y un transductor de la presión sanguínea (DX-360-Nihon Kohden Corporation) y pasando a través de un amplificador para la medición de la presión sanguínea (Coupler-Amplifier PP-101HAP-101H, Nihon Kohden Corporation). Las señales de presión sanguínea se capturaron en un sistema de análisis de adquisición de datos (HEM 3.5, NOTOCORD SYSTEM S.A.) a través de un sistema poligráfico (PEG-1000, Nihon Kohden Corporation) para medir la presión sanguínea (presión sistólica, presión diastólica, presión sanguínea media) y la frecuencia cardíaca (medido a partir de la onda de pulso de la presión sanguínea). Los puntos temporales para la medición fueron, antes de la administración y 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, y 180 minutos después de la administración. Los datos numéricos se indicaron todos como valores promedio \pm desviación estándar (valores de números enteros). Los datos se acumularon como valores medidos en los respectivos puntos temporales y los valores de variación en %, en los que cada valor antes de la administración se tomó como 100.

[Resultados]

5 Se observó una influencia del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 sobre un órgano circulatorio a la dosis de prueba mientras que no se observó influencia del compuesto del Ejemplo 6(72), que es un compuesto de la presente invención, sobre un órgano circulatorio.

Ejemplo de Preparación 1

10 Los siguientes respectivos ingredientes se mezclaron y comprimieron mediante el método convencional para obtener 10000 tabletas, una tableta conteniendo 5 mg de un principio activo.

	Ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridín-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico	50 g
15	<ul style="list-style-type: none"> • Carboximetilcelulosa de calcio (agente de desintegración) 20 g • Estearato de magnesio (lubricante) 10 g • Celulosa microcristalina 920 g 	

Ejemplo de Preparación 2

20 Los siguientes respectivos ingredientes se mezclaron de acuerdo con el método convencional, la solución se esterilizó mediante el método convencional y cada ampolla se llenó con 5 ml, se liofilizó mediante el método convencional para obtener 10000 ampollas, conteniendo cada una ampolla 20 g de un principio activo.

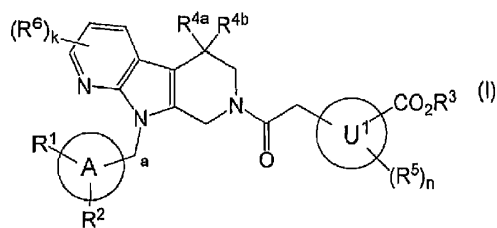
25	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido 4-{2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridín-7-il]-2-oxoetil}biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico 200 g • Manitol 20 g • Agua destilada 50 l 	
----	--	--

[Aplicabilidad industrial]

30 El presente compuesto tiene actividad inhibitora de la ENPP2, y es útil como un agente para la prevención o tratamiento del trastorno de excreción urinaria y/o la mejora de los síntomas del mismo.

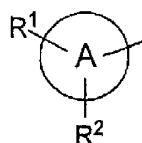
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



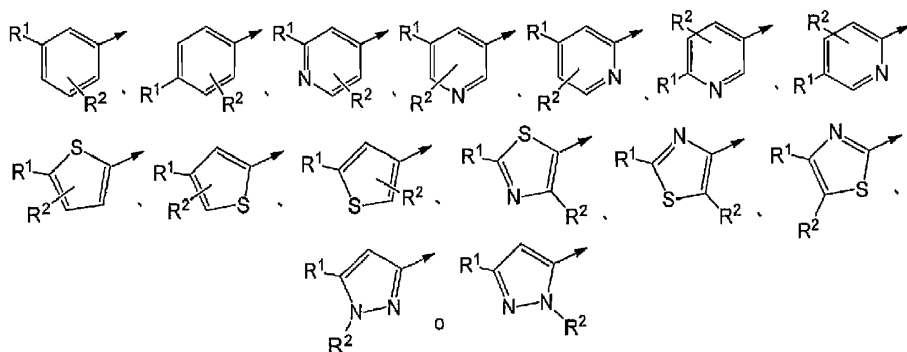
5

en la que



10

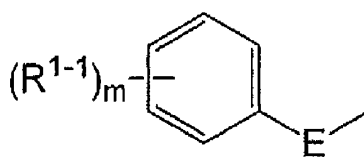
representa:



15

en las que R¹ representa un grupo alquilo C2-4, un grupo dihalometilo, un grupo trihalometilo, un grupo dihalometoxi, un grupo trihalometoxi,

o



20

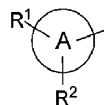
en la que E representa un enlace o un átomo de oxígeno; R¹⁻¹ representa un grupo dihalometilo, un grupo trihalometilo, un grupo dihalometoxi o un grupo trihalometoxi; m representa un número entero de cero o uno; R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo; el enlace representado por una flecha se une al grupo metileno representado por "a" en la fórmula general (I), con la condición de que cuando el anillo A sea benceno, cada uno de R¹ y R² unido a átomos de carbono adyacentes puedan formar tiofeno, junto con el benceno que tiene los átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, o cuando el anillo A es tiofeno, cada uno de R¹ y R² unido a átomos de carbono adyacentes pueda formar un benceno, junto con los átomos de carbono adyacentes a los que están unidos; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4, cada uno de R^{4a} y R^{9b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, el Anillo U¹ representa benceno, ciclohexeno, piridina, ciclobutano, ciclopentano, biciclo[2, 2, 2]octano, biciclo[2, 2, 1]heptano, adamantina, piperidina, piperazina, diazabiciclo[2, 2, 1]heptano o un grupo tetrahidro piridina, R⁵ representa un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi o un grupo etoxi, R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo metilo, n representa un número entero de cero a tres, n representa un número entero de cero a tres, con la condición de que una pluralidad de grupos representados por R⁵ y R⁸ puedan ser iguales o diferentes, respectivamente, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.

25

30

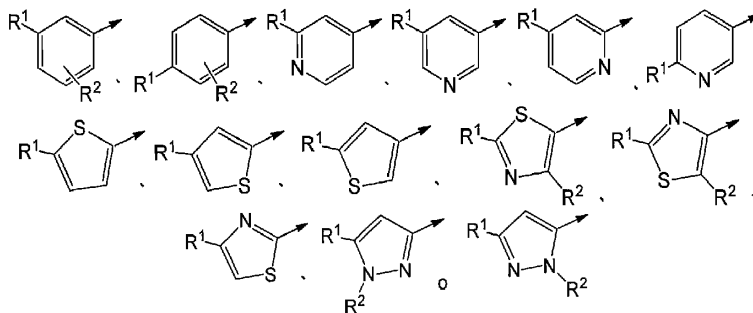
35

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que



en la fórmula general (I) representa

5



10 en las que todos los símbolos son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ representa un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxilo, un grupo fenilo o un grupo fenoxi.

15

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

20

- (1) ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
- (2) ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
- (3) ácido cis-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
- (4) ácido cis-4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
- (5) ácido cis-4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
- (6) ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
- (7) ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
- (8) ácido trans-4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ciclohexanocarboxílico,
- (9) ácido trans-4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
- (10) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
- (11) ácido trans-4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
- (12) ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
- (13) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
- (14) ácido trans-4-(2-{9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)encil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
- (15) ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
- (16) ácido trans-4-[2-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
- (17) ácido cis-4-[2-(9-{[5-(difluorometil)-2-tienil]metil})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-

50

- 2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 (18) ácido trans-4-[2-oxo-2-(9-[[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (19) ácido cis-4-[2-oxo-2-(9-[[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 5 (20) ácido cis-4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (21) ácido trans-4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 10 (22) ácido cis-4-(2-[9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (23) ácido trans-4-(2-[9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)ciclohexanocarboxílico,
 (24) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 15 (25) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)ácido benzoico,
 (26) ácido 2-etoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 20 (27) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (28) ácido cis-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclobutanocarboxílico,
 (29) ácido trans-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclobutanocarboxílico,
 25 (30) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (31) ácido 4-(2-19-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 30 (32) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (33) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (34) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 35 (35) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (36) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 40 (37) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (38) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (39) ácido (1R,3R)-3-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico,
 45 (40) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (41) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 50 (42) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (43) ácido (1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (44) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 55 (45) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclopentanocarboxílico,
 (46) ácido (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxílico,
 60 (47) ácido 4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico,
 (48) ácido 4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (49) ácido 4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 65 (50) ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-

- oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (51) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (52) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 5 (53) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (54) ácido 4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 10 (55) ácido 4-(2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (56) ácido 4-(2-[9-(3-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (57) ácido 4-(2-[9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 15 (58) ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (59) ácido 4-(2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 20 (60) ácido 4-(2-[9-(4-bifenililmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (61) ácido 4-(2-[9-(3-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (62) ácido 5-(2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2-piridincarboxílico,
 25 (63) ácido 5-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2-piridincarboxílico,
 (64) ácido 5-(2-[9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-piridincarboxílico,
 30 (65) ácido 4-(2-[9-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxílico,
 (66) ácido 3-(2-oxo-2-[9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-1-adamantanecarboxílico,
 (67) ácido 5-(2-[9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-piridincarboxílico,
 35 (68) ácido 5-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2-piridincarboxílico,
 (69) ácido 5-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2-piridincarboxílico,
 40 (70) ácido 5-(2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-piridincarboxílico,
 (71) ácido 5-(2-oxo-2-[9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-2-piridincarboxílico,
 (72) ácido 4-(2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-metilbenzoico,
 45 (73) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)benzoico,
 (74) ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-metilbenzoico,
 50 (75) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-[9-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)benzoico,
 (76) ácido 1-(2-[5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (77) ácido 1-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil)-4-piperidincarboxílico,
 55 (78) ácido 1-(2-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (79) ácido 1-(2-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 60 (80) ácido 1-(2-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (81) ácido 1-(2-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico,
 (82) ácido 4-metil-1-[2-oxo-2-[9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]-4-piperidincarboxílico,
 65 (83) ácido 4-hidroxi-1-[2-oxo-2-[9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil]-4-piperidincarboxílico,

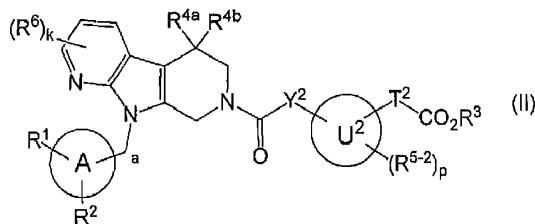
- b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 (84) ácido 4-metoxi-1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 (85) ácido rel-((3R,5S)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 5 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1-piperazinil)acético,
 (86) ácido 1-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridincarboxílico,
 (87) ácido 1-[2-oxo-2-(9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-4-piperidincarboxílico,
 10 (88) ácido 1-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil)-4-piperidincarboxílico,
 (89) ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (90) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-
 15 pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (91) ácido trans-4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-1-metilciclohexanocarboxílico,
 (92) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 20 (93) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (94) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (95) ácido cis-4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-1-metilciclohexanocarboxílico,
 25 (96) ácido trans-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (97) ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 30 (98) ácido cis-1-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (99) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (100) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-19-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 35 (101) ácido cis-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (102) ácido cis-1-metil-4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 40 (103) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (104) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (105) ácido trans-1-metil-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 45 (106) ácido trans-1-metil-4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]ciclohexanocarboxílico,
 (107) ácido cis-1-hidroxi-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 50 (108) ácido trans-1-hidroxi-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]ciclohexanocarboxílico,
 (109) ácido 2-cloro-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (110) ácido 2-fluoro-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 55 (111) ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (112) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 60 (113) ácido 3-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 (114) ácido 4-(2-{9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico,
 (115) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-(9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]benzoico,
 65 (116) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-(9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-

- b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (117) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (118) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 5 (119) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (120) ácido 2-metoxi-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 10 (121) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (122) ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-metilbenzoico,
 (123) ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 15 (124) ácido 2-metil-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (125) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 20 (126) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (127) ácido 2-metil-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (128) ácido 2-metoxi-4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico,
 25 (129) ácido 2-metil-4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico,
 (130) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 30 (131) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]benzoico,
 (132) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 35 (133) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (134) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (135) ácido 2,6-dimetoxi-4-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 40 (136) ácido 4-(2-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2,6-dimetoxibenzoico,
 (137) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 (138) ácido 2,6-dimetoxi-4-[2-oxo-2-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 45 (139) ácido 2-metoxi-4-(2-[9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil]benzoico,
 (140) ácido 2-metoxi-4-[2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]benzoico,
 50 (141) ácido 4-(2-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-2-metoxibenzoico, o
 (142) ácido 1-(2-[9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-oxoetil)-4-piperidincarboxílico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.
- 55 6. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I) de la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo como principio activo.
7. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastorno de excreción urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, algia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide, que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) de la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo como principio activo.
- 60 8. Un compuesto representado por la fórmula general (I) de la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastorno de excreción urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, algia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide.
- 65

9. Un compuesto representado por la fórmula general (I) de la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo, para su uso en la inhibición *in vivo* de la actividad de la ENPP2.

10. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la prevención o el tratamiento de trastorno de excreción urinaria, tumor, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerodermia, alergia, síndrome de fibromialgia o artritis reumatoide, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, a un paciente que lo necesite.

10 11. Un compuesto representado por la fórmula general (II):



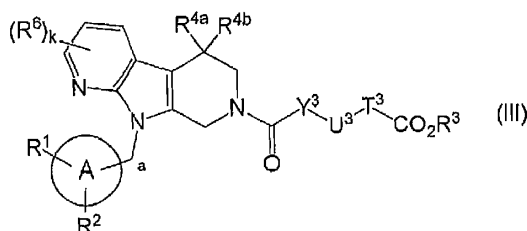
15 en la que el anillo U² representa piperidina, piperazina, tiofeno, benceno, diazabicyclo[2,2,1]heptano o tetrahidropiridina, Y² representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo oximetileno, T² representa un enlace, un grupo oximetileno o un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷, en donde R⁷ representa un grupo metilo, R⁵⁻² representa un grupo metilo, p representa un número entero de cero a dos, y otros símbolos son como se definen en las reivindicaciones anteriores, con la condición de que T² no represente un grupo oximetileno cuando Y² representa un grupo etileno o un grupo oximetileno, una sal del mismo o un solvato del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto representado por la fórmula general (II) es:

- 25 (1) ácido [4-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxetil}-1-piperidinil]acético,
 (2) ácido {3-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil}acético,
 30 (3) ácido 4-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il) propil]benzoico,
 (4) ácido 3-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il) propil]benzoico,
 (5) ácido 2-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il) propil]benzoico,
 35 (6) ácido 5-[3-oxo-3-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il) propil]-2-tiofenocarboxílico,
 (7) ácido {4-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil}acético,
 (8) ácido {2-[2-oxo-2-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]fenil}acético,
 40 (9) clorhidrato del ácido (4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-1-piperidinil]acético,
 (10) ácido [4-(2-{9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil}-1-piperidinil]acético,
 45 (11) ácido [4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil}-1-piperidinil]acético,
 (12) ácido [1-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 (13) ácido [1-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil}-4-piperidinil]acético,
 50 (14) ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 (15) ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 55 (16) ácido [1-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 (17) ácido [1-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]acético,
 (18) ácido [4-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-

- il}etil)-1-piperazinil]acético,
 (19) ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 5 (20) ácido [4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (21) ácido [4-(2-{5,5-dimetil-9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (22) ácido [4-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 10 (23) ácido [4-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,5-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 (24) ácido rel-{(2R,6S)-2,6-dimetil-4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)etil]-1-piperazinil]acético,
 (25) ácido (1-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etil}-4-piperidinil]acético,
 15 (26) ácido [4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-1-piperazinil]acético,
 (27) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-1-piperazinil]acético,
 20 (28) ácido [1-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-4-piperidinil]acético,
 (29) ácido [1-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)-4-piperidinil]acético,
 (30) ácido [(1S,4S)-5-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]acético,
 25 (31) ácido 2-metil-2-{4-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]fenil]propanoico,
 (32) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)fenoxi]acético,
 30 (33) ácido (4-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi}fenil]acético,
 (34) ácido [4-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)fenil]acético,
 (35) ácido [4-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)fenil]acético,
 35 (36) ácido [3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)fenil]acético,
 (37) ácido [3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)fenil]acético,
 40 (38) ácido [3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil)fenoxi]acético,
 (39) ácido [3-(2-{9-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetil)fenoxi]acético,
 45 (40) ácido {4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi]fenil]acético,
 (41) ácido {3-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi]fenil]acético, o
 (42) ácido {4-[2-oxo-2-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etil]fenoxi]acético, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.

50 13. Un compuesto representado por la fórmula general (III):



55 en la que U³ representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno, Y³ representa un grupo metileno o un grupo etileno, T³ representa un grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷, en donde R⁷ representa un grupo metilo, dos de R⁷ pueden formar ciclopropilo, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos cada uno, y otros símbolos son como se definen en las reivindicaciones anteriores, con la condición de que T³ no represente un grupo etileno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷ cuando Y³ representa un grupo etileno,

una sal del mismo o un solvato del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto representado por la fórmula general (III) es:

- 5
- (1) ácido 6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
- (2) ácido 6-(9-[[3-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
- 10 (3) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
- (4) ácido 6-[9-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (5) ácido 6-[9-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 15 (6) ácido 6-[9-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (7) ácido 6-(9-[[3-(2-furil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (8) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
- 20 (9) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
- (10) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-2-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- 25 (11) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (12) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il} hexanoico,
- (13) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il} hexanoico,
- 30 (14) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (15) ácido 6-[9-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 35 (16) ácido 6-[9-[4-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (17) ácido 6-[9-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 40 (18) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
- (19) ácido 6-[9-[3-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (20) ácido 6-[9-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 45 (21) ácido 2,2-dimetil-6-{9-[4-metil-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-6-oxohexanoico,
- (22) ácido 6-[9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 50 (23) ácido 6-[9-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (24) ácido 6-[9-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (25) ácido 6-[9-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 55 (26) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-{9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}hexanoico,
- (27) ácido 6-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 60 (28) ácido 6-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (29) ácido 6-[9-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- (30) ácido 6-[9-[3-cloro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
- 65 (31) ácido 6-[9-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-

- dimetil-6-oxohexanoico,
 (32) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-4-piridinil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 5 (33) ácido 6-[9-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (34) ácido 6-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (35) ácido 6-[9-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 10 (36) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (37) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (38) ácido 6-(9-[[5-(difluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 15 (39) ácido 6-[9-[3-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (40) ácido 6-[9-[4-(difluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 20 (41) ácido 6-[9-(4-isopropilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (42) ácido 6-[9-(4-isopropoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 (43) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-(3-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
 25 (44) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
 (45) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 30 (46) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (47) ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
 (48) ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
 35 (49) ácido 2,2-dimetil-6-oxo-6-(9-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (50) ácido 6-[9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2,2-dimetil-6-oxohexanoico,
 40 (51) ácido 2,2-dimetil-6-[9-[[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-6-oxohexanoico,
 (52) ácido 2,2-dimetil-6-[9-[[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-6-oxohexanoico,
 (53) ácido 2,2-dimetil-6-(9-[[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-6-oxohexanoico,
 45 (54) ácido 6-[9-[4-(difluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-3,3-dimetil-6-oxohexanoico,
 (55) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-[9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
 50 (56) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
 (57) ácido 6-[9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-3,3-dimetil-6-oxohexanoico,
 (58) ácido 6-[9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-3,3-dimetil-6-oxohexanoico,
 55 (59) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]hexanoico,
 (60) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 60 (61) ácido 3,3-dimetil-6-oxo-6-(9-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)hexanoico,
 (62) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-[9-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)propanoico,
 (63) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-[9-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi)propanoico,
 65 (64) ácido 3-(2-[9-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]-2-

- oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 (65) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (66) ácido 3-(2-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico
 5 (67) ácido 3-(2-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 (68) ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 10 (69) ácido 2,2-dimetil-3-[2-oxo-2-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (70) ácido 2,2-dimetil-3-(2-{9-[4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)propanoico,
 (71) ácido 2,2-dimetil-3-{2-oxo-2-[9-(4-fenoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]etoxi}propanoico,
 15 (72) ácido 2,2-dimetil-3-(2-oxo-2-{9-[3-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}etoxi)propanoico,
 (73) ácido 3-(2-{9-(3-etilbencil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-2-oxoetoxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 20 (74) ácido 2-metil-2-(3-oxo-3-19-[4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propoxi)propanoico,
 (75) ácido 2-(3-{9-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3-oxopropoxi)-2-metilpropanoico,
 (76) ácido 2-(3-{9-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}-3-oxopropoxi)-2-metilpropanoico,
 25 (77) ácido 2-metil-2-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propoxi)propanoico,
 (78) ácido 2-metil-2-[3-oxo-3-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il}propoxi)propanoico,
 30 (79) ácido 1-[4-oxo-4-(9-{[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)butil]ciclopropanocarboxílico,
 (80) ácido 1-[4-oxo-4-(9-{[5-(trifluorometil)-3-tienil]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)butil]ciclopropanocarboxílico,
 (81) ácido 1-[4-oxo-4-(9-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)butil]ciclopropanocarboxílico, o
 35 (82) ácido 1-[4-(9-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-4-oxobutil]ciclopropanocarboxílico, una sal de los mismos o un solvato de los mismos.