

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 304**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2013 PCT/EP2013/070881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056871**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2013 E 13773766 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2906559**

54 Título: **Azaindolinás**

30 Prioridad:

11.10.2012 US 201261712305 P

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

10.07.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HOGG, JOAN HEATHER;
KESTER, ROBERT FRANCIS;
LIANG, WEILING y
YUN, WEIYA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 623 304 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

Azaindolinás

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a azaindolinás que actúan como inhibidores de la unión de proteína SMAC al inhibidor de proteínas de apoptosis (IAP), y/o inhibidores de la unión de proteína caspasa activada a los IAP. Estas moléculas son útiles para la mejora, tratamiento o control del cáncer, especialmente de tumores sólidos.

10 Estos compuestos se unen a las regiones BIR2 y/p BIR3 de las proteínas IAP, incluyendo XIAP y cIAP, dando como resultado la activación o reactivación de la cascada de caspasa y, como tales, son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer,

15 Antecedentes de la invención

El cáncer es una enfermedad de crecimiento celular no controlado que causa la expansión local de un tumor y, potencialmente, metástasis distantes. Un mecanismo mediante el cual crecen las células cancerosas es evitando la apoptosis, o muerte celular programada. La alteración de las vías apoptóticas se ha relacionado con la resistencia de las células cancerosas a los tratamientos convencionales, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o radiación, y con la incidencia y progresión del cáncer. Véase, por ejemplo, E. Dean et al., "X-linked inhibitor of apoptosis protein as a therapeutic target," Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11(11):1459-1471

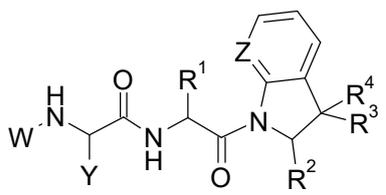
25 Las dos vías básicas para la muerte celular apoptótica son la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía apoptótica intrínseca puede iniciarse mediante varios mecanismos, incluyendo el estrés celular y el daño en el ADN inducido por fármacos. La vía extrínseca puede iniciarse mediante la activación de los receptores de muerte mediante una quimiocina. La iniciación de cualquiera de estas vías da como resultado la activación de una familia de proteasas llamadas caspasas. Una vez activadas, las caspasas pueden actuar para escindir una variedad de sustratos creando una cascada de eventos que dan lugar a la activación de las caspasas efectoras 3 y 7 y finalmente a la muerte celular. La familia IAP de proteínas puede unirse a e inhibir la actividad de las caspasas por tanto inhibiendo la apoptosis. Véase, por ejemplo, Dean, anteriormente citado, pág. 1460.

35 Las IAP pueden contener hasta tres copias de dominios estructurales homólogos llamados dominios repetidos de IAP baculovirales (BIR), BIR1, BIR2 y BIR3. El dominio BIR3 de las IAP prototípicas, cIAP y XIAP, pueden unirse a e inhibir a la caspasa 9 activada. El dominio BIR2, por el contrario, se une a las caspasas 3 y 7 y las inhibe. La proteína proapoptótica Smac (también conocida como DIABLO) puede bloquear a los dominios BIR2 y BIR3 de las IAP compitiendo con las caspasas activadas, dando como resultado la liberación de las caspasas activadas desde las IAP y a la compleción del programa apoptótico. Véase, por ejemplo, S. Wang, "Design of Small-Molecule Smac Mimetics as IAP Antagonists," Current Topics in Microbiology and Immunology 348, DOI 10.1007/82_2010_111, págs. 89-113.

45 Se ha indicado que péptidos y moléculas pequeñas se unen a la región BIR3 de XIAP y cIAP, imitando la acción de la proteína Smac y liberando caspasas activadas. Véase, por ejemplo, Dean, anteriormente citado; y M. Gyrð-Hanse et al., "IAPs: From caspase inhibitors to modulators of NF-κB, inflammation and cancer," Nature Review/Cancer, Agosto de 2010, Vol 10:561-574.

Sumario de la invención

50 Un aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que W, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describe en esta solicitud.

55 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga un método para mejorar, controlar o tratar el cáncer, incluyendo específicamente a tumores sólidos, por ejemplo, cánceres de pulmón, pancreáticos, de colon, de mama, de hueso y de próstata en un mamífero, específicamente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Descripción detallada de la invención
- Definiciones
- 10 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un experto habitual en la materia a la cual pertenece esta invención.
- 15 Tal como se usan en el presente documento, los siguientes términos deben tener las siguientes definiciones.
- "Alquilo" significa un hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado de 1 a 12 átomos de carbono. En realizaciones particulares, un alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en realizaciones más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Tal como se usan en el presente documento, "alquilo inferior" indica un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo (también conocido como n-butilo), iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente enriquecido en deuterio, por ejemplo, -CD₃, -CD₂CD₃ y similares.
- 20 "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo-O-, en el que el alquilo es como se define en el presente documento. "Alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆-O, en el que el alquilo C₁₋₆ es como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoxi (OMe), etoxi (OEt) y similares.
- 25 "Ariilo" significa un sistema de anillo monovalente, aromático, carbocíclico mono-, bi- o tricíclico que comprende de 6 a 19 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo (también conocido como naftalenilo), tolilo, xililo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo imidazolilo, tiazolilo, antracenoilo, tetrazolilo, y fluorenilo.
- 30 "Benzoilo" significa el grupo fenilo-CO-.
- "Bencilo" significa el grupo fenilo-CH₂-.
- 35 "Carbamoilo" significa el grupo -CO-N-, "Alquilo C₁₋₆-carbamoilo" significa -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- "Ciano" significa -C≡N.
- 40 "Cicloalquilo" significa un sistema monovalente, saturado, estable sustituido o no sustituido, monocíclico, bicíclico o tricíclico que consta de 3 a 10 átomos de anillo de carbono. En realizaciones particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo, más particularmente 3-7 átomos de anillo de carbono "cicloalquilo C₃₋₇". Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutinilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o más átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo. Tricíclico significa que consiste en tres carbociclos saturados que tienen dos o más átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo tricíclico incluyen adamantano.
- 45 "Halógeno" o "halo" significa un átomo seleccionado entre F, Cl, Br o I. En realizaciones particulares, halógeno significa F y Cl.
- 50 "Halogenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento sustituido con uno o más halógenos tal como se definen en el presente documento. "Halógeno-alcoxi-C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ tal como se define en el presente documento sustituido con uno o más halógenos tal como se definen en el presente documento. Los ejemplos son CF₃, CH₂-CF₃ y similares.
- 55 "Heteroátomo" significa un átomo seleccionado entre N, O, o S.
- 60 "Heteroarilo" significa un sistema de anillo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido que contiene hasta dos anillos, del cual al menos un anillo incluye 1, 2, o 3 heteroátomos, siendo el resto de los átomos carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, tienilo (también conocido como tiofenilo), furilo (también conocido como furanilo), indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazolilo, pirimidinilo imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzotiazolilo, 2-oxo-2H-cromen-4-ilo, benzo[d]isoxazolilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, naftiridinilo y cinolinilo.
- 65

En el caso de un heteroarilo que es bicíclico debe entenderse que un anillo puede ser arilo mientras que el otro es heteroarilo y ambos pueden estar independientemente sustituidos o no sustituidos.

"Heterocíclico", "heterociclo" o "anillo heterocíclico" significa un sistema de hidrocarburo no aromático de anillo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente sustituido o no sustituido de 3 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o tres heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. En realizaciones particulares, heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o tres heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son aziridinilo, oxiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidiniilo, imidazolidiniilo, oxazolidiniilo, isoxazolidiniilo, tiazolidiniilo, piperidiniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperaziniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepaniilo, diazepaniilo, homopiperaziniilo, u oxazepaniilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazoliniilo, dihidro-oxazolilo, dihidro-oxadiazolilo, dihidro-triazolilo, tetrahidro-piridinilo, tetrahidro-triaziniilo o dihidropiraniilo.

"Oxo" significa =O.

En el caso de un heterociclo que es bicíclico debe entenderse que un anillo puede ser heterociclo mientras que el otro es cicloalquilo, y que uno de ellos o ambos puede estar independientemente sustituido. Los ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado son 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, quinuclidiniilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bicyclo[3.3.1]noniilo, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]noniilo, o 3-tia-9-aza-bicyclo[3.3.1]noniilo.

"Cl₅₀" se refiere a la concentración de un compuesto particular necesaria para inhibir el 50 % de una actividad específica medida. La Cl₅₀ puede medirse, entre otras cosas, como se describe a continuación en el Ejemplo 100.

"Oxo" u ("oxi") significa =O.

"Farmacéuticamente aceptable", tal como vehículo, excipiente farmacéuticamente aceptable, etc., significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto particular.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que mantienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Las sales de adición de ácido de ejemplo incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, fármaco) en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener estabilidad física y química mejorada, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, por ejemplo, Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (1995) en las págs. 456-457.

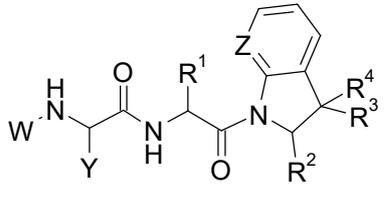
"Sustituido", tal como en alquilo, arilo o heteroarilo sustituido, significa que la sustitución (es decir, reemplazo del átomo de hidrógeno) puede suceder en una o más posiciones y, salvo que se indique lo contrario, que los sustituyentes en cada sitio de sustitución se seleccionan independientemente a partir de las opciones especificadas. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de un grupo químico (con uno o más átomos de hidrógeno) puede, pero no necesariamente, sustituirse con otro sustituyente.

Las definiciones descritas en el presente documento son de aplicación independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se contempla que las definiciones descritas en el presente documento puedan anexarse para formar combinaciones químicamente relevantes, tales como, por ejemplo, "heterocicloalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocicloalquilo", o "alcoxialquilo". El último miembro de la combinación es el radical que se está uniendo al resto de la molécula. Los otros miembros de la combinación se unen al radical de unión en orden inverso al de la secuencia literal, por ejemplo, la combinación arilalquilheterocicloalquilo se refiere a un radical heterocicloalquilo que está sustituido con un alquilo que está sustituido con un arilo.

Tal como se usa en esta solicitud, si parece que a una fórmula o grupo le falta un sustituyente, esto es, parece que la valencia no está completa, se presupone que el sustituyente faltante es un H.

En las fórmulas estructurales presentadas en el presente documento un enlace roto (a) indica que el sustituyente está por debajo del plano del papel y un enlace en cuña (b) indica que el sustituyente está por encima del plano del papel.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I



5 en los que

W se selecciona del grupo

- 10 a) H,
 b) alquilo que incluye opcionalmente 1-3 átomos de deuterio,
 c) alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con SO_2R^5 y OR^5 ;

15 Y es alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con OR^5 ;

Z es N;

R^1 se selecciona del grupo

- 20 a) alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido con SO_2R^5 ,
 b) cicloalquilo,
 25 c) heterociclilo, y
 d) arilo;

R^2 se selecciona del grupo

- 30 a) H
 b) $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$,
 35 c) heterociclilo, y
 d) heteroarilo;

40 R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo

- a) H, y
 b) alquilo inferior;

45 R^5 se selecciona del grupo

- a) H,
 b) alquilo inferior,
 50 c) NR^7R^8 , y
 d) arilo;

55 R^6 se selecciona del grupo

- a) H
 b) arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo inferior, OR^5 , halógeno, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$,

arilo, heterociclilo, $C(O)R^9$, SO_2R^5 , ciano y CF_3 ,

c) alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido con CF_3 , SO_2R^5 y arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo inferior y halógeno,

d) heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo inferior, OR^5 , halógeno, arilo y oxo, y

e) heterociclilo;

R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo

a) H,

b) alquilo inferior, y

c) arilo;

R^9 se selecciona del grupo

a) alquilo inferior, y

b) arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que

W se selecciona del grupo

a) H,

b) alquilo C_{1-6} que incluye opcionalmente 1-3 átomos de deuterio,

c) alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con SO_2R^5 y OR^5 ;

Y es alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con OR^5 ;

Z es N;

R^1 se selecciona del grupo

a) alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con SO_2R^5 ,

b) cicloalquilo C_{3-7} ,

c) heterociclilo, y

d) arilo;

R^2 se selecciona del grupo

a) H

b) $C(O)NHR^6$,

c) heterociclilo, y

d) heteroarilo;

R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo

a) H, y

b) alquilo C_{1-6} ;

R⁵ se selecciona del grupo

- a) H,
- b) alquilo C₁₋₆,
- c) NR⁷R⁸, y
- d) arilo;

R⁶ se selecciona del grupo

- a) H
- b) arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁵, halógeno, C(O)OR⁵, C(O)NR⁷R⁸, arilo, heterociclilo, C(O)R⁹, SO₂R⁵, ciano y CF₃,
- c) alquilo C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido con CF₃, SO₂R⁵ y arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ y halógeno,
- d) heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁵, halógeno, arilo y oxo, y
- e) heterociclilo;

R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo

- a) H,
- b) alquilo C₁₋₆, y
- c) arilo;

R⁹ se selecciona del grupo

- c) alquilo C₁₋₆, y
- b) arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que

W se selecciona entre alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido una vez con CH₃-O-, CH₃-SO₂- u OH;

Y es alquilo C₁₋₆;

Z es N;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido una vez con CH₃-SO₂-, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo;

R² se selecciona de C(O)NHR⁶, H y heteroarilo;

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona entre,

- a) H;
- b) fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de benzoilo, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆, ciano, alquil C₁₋₆-carbamoilo-, alcoxi C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, fenilo y piperidinilo;
- c) bencilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ y halógeno;

- d) benzotiazolilo,
- e) alquilo C₁₋₆;
- 5 f) halógeno-alquilo C₁₋₆,
- g) halógeno-fenilo-CH₂;
- 10 h) alquilo C₁₋₆-SO₂-(CH₂)₂-;
- i) alquilo C₁₋₆-tiazolilo;
- j) N(alquilo C₁₋₆)₂-SO₂-(CH₂)₂-;
- 15 k) naftilo;
- l) piridinilo, opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆ y halógeno;
- m) pirimidinilo;
- 20 n) 1H-benzoimidazolilo;
- o) 1-metil-1-fenil-etilo; y
- 25 p) 1-fenil-etilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que

30 W se selecciona de CD₃, CH₃-O-(CH₂)₂-, CH₃-SO₂-(CH₂)₂-, etilo, H, metilo y OH-etilo;

Y se selecciona de metilo o etilo;

35 Z es N;

R¹ se selecciona de CH₃-SO₂-(CH₂)₂-, CH₃-CH₂-C(H,CH₃)-, ciclohexilo, isopropilo y tetrahidropiraniilo;

40 R² se selecciona de 1H-benzoimidazol-2-ilo, C(O)NHR⁶ y H;

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de H y metilo;

R⁶ se selecciona entre,

45 a) H;

b) fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de benzoilo, Br, CF₃, Cl, COOCH₃, ciano, dimetilcarbamoil, etilo, F, metoxi, metilo, metilcarbamoil, metil-SO₂, fenilo y piperidinilo;

50 c) bencilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de Cl, F y metilo;

d) benzotiazolilo,

55 e) CF₃-CH₂-;

f) etilo;

g) metil-SO₂-(CH₂)₂-;

60 h) metil-tiazolilo;

i) N(metil)₂-SO₂-(CH₂)₂-;

65 j) naftilo;

k) piridinilo, opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de F y metilo;

l) pirimidinilo;

m) 1H-benzoimidazolilo;

5 n) 1-metil-1-fenil-etilo; y

o) 1-fenil-etilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En una realización, La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que

W es metilo;

15 Y es metilo;

Z es N;

20 R¹ es isopropilo;

R² se selecciona de C(O)NHR⁶,

R³ y R⁴ son H;

25 R⁶ se selecciona entre,

a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de benzoilo, Br, CF₃, Cl, COOCH₃, ciano, dimetilcarbamoil, etilo, F, metoxi, metilo, metilcarbamoil, metil-SO₂, fenilo y piperidinilo;

30 b) bencilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de Cl, F y metilo;

c) naftilo;

35 d) 1-metil-1-fenil-etilo; y

e) 1-fenil-etilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que W es alquilo C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular W es metilo.

45 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que Y es alquilo C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular Y es metilo o etilo.

50 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R¹ es alquilo C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular R¹ es propanilo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₇, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular R¹ es ciclohexilo.

55 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R¹ es heterociclilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular R¹ es tetrahidropropanilo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R¹ es arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular R¹ es fenilo.

60 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R² es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

65 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R² es heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular, R² es benzoimidazolilo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R^2 es $C(O)NHR^6$, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular, R^6 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente, incluyendo específicamente a fenilo y naftalenilo. En otra realización R^6 es alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente, incluyendo específicamente a metilo y etilo. En otra realización R^6 es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente, incluyendo específicamente piridinilo, pirimidinilo tiazolilo y benzotiazolilo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R^3 y R^4 son H, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que uno de R^3 y R^4 es H y el otro es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R^3 y R^4 son metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R^5 es alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular R^5 es metilo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R^5 es arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En una realización particular R^5 es fenilo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R^6 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^5 , halógeno, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^7R^8$, arilo, heterociclilo, $C(O)R^9$, SO_2R^5 , ciano y CF_3 , o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R^6 es alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con CF_3 , SO_2R^5 y arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R^6 es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^5 , halógeno, arilo y oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde W, Y y R^1 son alquilo C_{1-6} ; R^2 es $C(O)NHR^6$; R^6 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , y OR^5 ; y R^5 es alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde W, Y son alquilo C_{1-6} ; R^1 es heterociclilo; R^2 es $C(O)NHR^6$; y R^6 es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno y alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención en los que R^2 es $CONHR^6$ incluyen:

Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1);

Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 4);

Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 5);

Etilamida del ácido (R,S)-1-[(2S,3S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-pentanoil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 6);

Etilamida del ácido (R,S)-1-[(2S,3S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-pentanoil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 7);

Amida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 8);

(2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 9);

- (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 10);
- 5 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 11);
- Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 12);
- 10 O-tolilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 13);
- O-tolilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 14);
- 15 Bencilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 15);
- Bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 16);
- 20 5-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 17);
- 25 Bifenil-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 18);
- Naftalen-1-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 19);
- 30 (4-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 20);
- (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 21);
- 35 (4-Fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 22);
- (3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 23);
- 40 4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24);
- 45 (2-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 25);
- (2-Benzoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 26);
- 50 (2-Benzoil-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 27);
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 28);
- 55 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 29);
- 60 (2-Fenoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 30);
- (2-Fenoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 31);
- 65

- (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 32);
- 5 (2,6-Dimetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 33);
- (2-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 36);
- 10 (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 37);
- (4-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 38);
- 15 (3-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 39);
- (2-Etil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 40);
- 20 (4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 41);
- (4-Benzoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42);
- 25 (2,3-Dimetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 43);
- 30 (2-Fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 44);
- (3,5-Dimetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 45);
- 35 (2-Fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 46);
- (2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 47);
- 40 (2-Ciano-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48);
- 45 Metil éster del ácido 3-fluoro-4-(((S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbonil)-amino)-benzoico (Ejemplo 49);
- (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 50);
- 50 (2-Metanosulfonil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 51);
- (1-Fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 52);
- 55 (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 53);
- 60 (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 54);
- (5-Fluoro-2-metil-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 55);
- 65

- Pirimidin-5-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 56);
- 5 Naftalen-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 57);
- (4-Ciano-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 58);
- 10 (2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 59);
- (2,3-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 60);
- 15 (2,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 61);
- (4-Dimetilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 62);
- 20 (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 63);
- (2-Fluoro-4-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 64);
- 25 (2,4-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 65);
- 30 (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 66);
- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 67);
- 35 Benzotiazol-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68);
- (3-Fluoro-piridin-4-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 69);
- 40 (2-Cloro-6-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 70);
- 45 (2-Cloro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 71);
- (2,4,6-Tricloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 72);
- 50 (2-Fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 73);
- (2,6-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 74);
- 55 (2-Cloro-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 75);
- 60 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 76);
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 77);
- 65

- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78);
- 5 Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 79);
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 80);
- 10 Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 81);
- Fenilamida del ácido 1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 82);
- 15 Fenilamida del ácido 1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(d3-metil)amino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 83);
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-2-ciclohexil-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 84);
- 20 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 85);
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-(d3-metil)amino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 86);
- 25 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 87);
- 30 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-butirilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 88);
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 89);
- 35 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-butirilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 90);
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 91);
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-metanosulfonil-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 92);
- 45 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-metoxi-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 93);
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 94);
- 50 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 95);
- Fenilamida del ácido 1-[(S)-4-metanosulfonil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96);
- 55 Fenilamida del ácido 1-[(S)-4-metanosulfonil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 97);
- 60 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 3-metil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 98);
- (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 99); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 65

Los compuestos de acuerdo con la invención en los que R² es heteroarilo incluyen:

(S)-N-[(S)-1-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil]-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida (Ejemplo 34); y

(S)-N-[(S)-1-[(R)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil]-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida (Ejemplo 35);

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

Los compuestos de acuerdo con la invención en los que R² es H incluyen:

(S)-N-[(S)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida (Ejemplo 2); y

(S)-N-[(S)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-butiramida (Ejemplo 3);

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

(S)-N-[(S)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-butiramida (Ejemplo 3);

O-tolilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 14);

(2-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 25);

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 28);

(2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 32);

(2-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 36);

(2-Fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 44);

(2-Fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 46);

(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 47);

(2,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 61);

(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 63);

(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 70);

(2-Cloro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 71);

(2,4,6-Tricloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 72);

(2,6-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 74);

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78);

5 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 94);

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 3-metil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 98); y

10 (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 99); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

15 Los compuestos de fórmula I así como sus sales tienen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden estar presentes como mezclas de diferentes estereoisómeros. Los varios isómeros pueden aislarse mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo, cromatografía.

20 Los compuestos divulgados en el presente documento y abarcados por la Fórmula I anterior pueden mostrar tautomerismo o isomerismo estructural. Se presente que la invención abarque cualquier forma tautomérica o isomérica estructural de estos compuestos, o mezclas de dichas formas, y no está limitado a una forma tautomérica o isomérica estructural cualquiera ilustrada en las fórmulas anteriores.

Dosificaciones

25 Los compuestos de la invención se unen preferentemente a dominios BIR de una IAP evitando que la IAP se una a otras proteínas. Los ejemplos de proteínas de unión a Bir incluyen, pero sin limitación, caspasa 3, caspasa 7, caspasa 9, Smac y similares. Los ejemplos de IAP incluyen, pero sin limitación, XIAP, cIAP1, cIAP2 o NAIP. En un aspecto, el compuesto de la invención se une a los dominios BIR2 y/o BIR3 de XIAP, cIAP1y/o cIAP2. En otro aspecto, los compuestos de la invención se unen al dominio BIR2 de XIAP, cIAP1y/o cIAP2.

30 Los compuestos de la invención son útiles para inducir la apoptosis en células o sensibilizar a células a señales apoptóticas, en particular a células cancerosas. Las señales apoptóticas pueden inducirse en células cancerosas mediante, por ejemplo, radioterapia o quimioterapia antineoplásica. Como alternativa, las señales apoptóticas pueden inducirse en las células cancerosas mediante la activación de los receptores de muerte mediante agonistas de los receptores de muerte. Los agonistas de receptores de muerte pueden ser de origen natural, por ejemplo, factor de necrosis tumoral α , (TNF- α) o de origen no natural, por ejemplo, un anticuerpo sintético tal como un anticuerpo DR4 o DR5.

35 Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles para mejorar, controlar o tratar trastornos proliferativos celulares tales como, en particular, trastornos oncológicos. Se prevé que estos compuestos y formulaciones que contienen a dichos compuestos son útiles en el tratamiento o control de cánceres sanguíneos, tales como, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, o tumores sólidos, tales como, por ejemplo, tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

45 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto de acuerdo con esta invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz entra dentro de las habilidades en la técnica.

50 La dosis o cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar dentro de unos amplios límites y puede derminarse de una manera conocida en la técnica. Dicha dosificación se ajustará a los requisitos específicos en cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos que se estén administrando, de la vía de administración, la afección que se esté tratando así como el paciente que se esté tratando. En general, en el caso de una administración oral o parenteral a seres humanos adultos que pesan aproximadamente 70 Kg, una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg, preferentemente de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, debería ser adecuada, aunque puede sobrepasarse el límite superior cuando esté indicado. La dosis diaria puede administrarse como una sola dosis o en dosis divididas, o para administración parenteral, puede administrarse como una o más inyecciones en bolo o como una infusión continua.

60 Las preparaciones farmacéuticas útiles en la puesta en práctica de la invención, es decir, que comprenden a los compuestos de la invención, pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de espráis nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, también puede efectuarse la administración por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección). Además, la administración puede

65

efectuarse por vía tópica (por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites).

Composiciones/Formulaciones

5 En una realización alternativa, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosis unitaria variará dependiendo del hospedador a tratar, así como del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosis unitaria será generalmente aquella cantidad de un compuesto de fórmula I que produce un efecto terapéutico. En general, hasta un cien por cien, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente un 1 por ciento hasta aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

20 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

25 Los compuestos de Fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede usarse lactosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

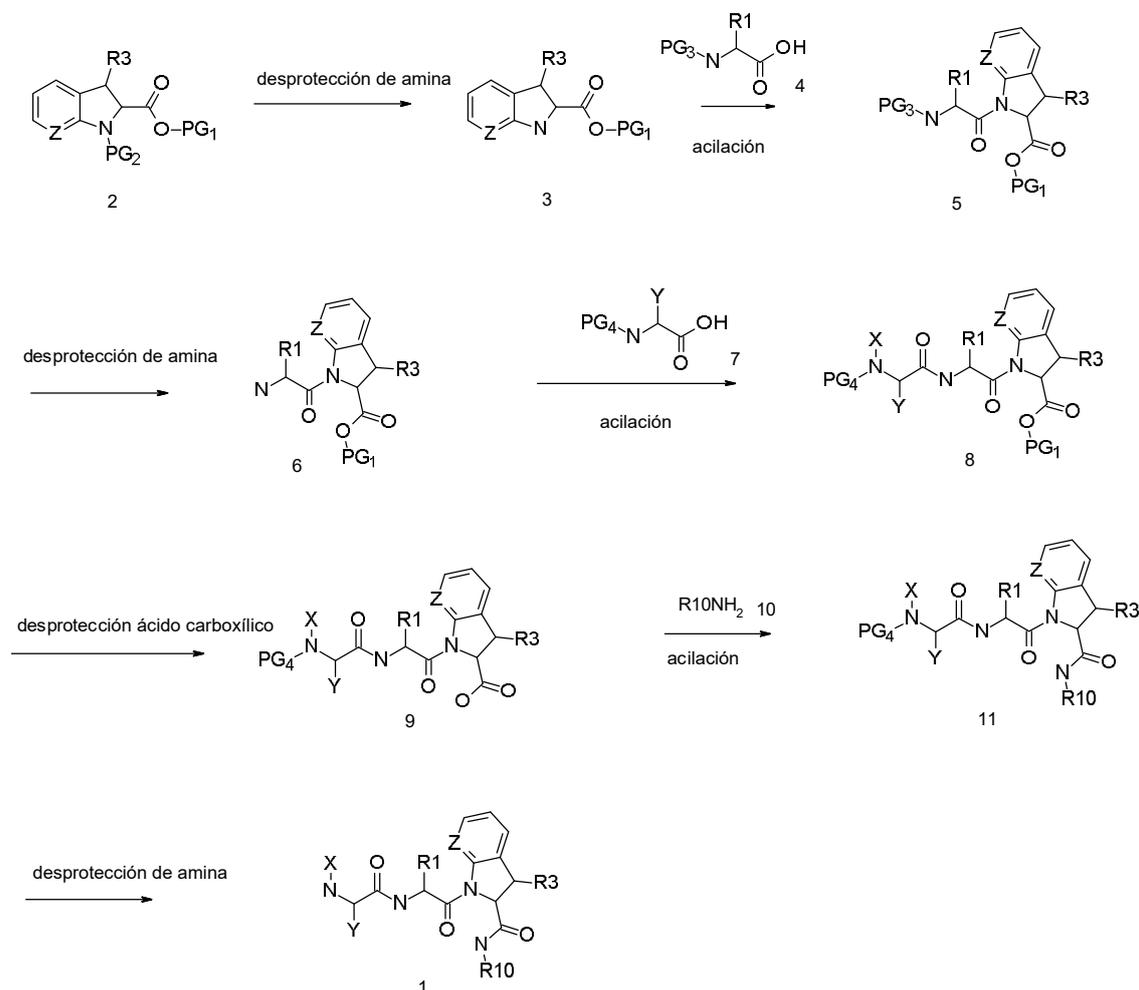
35 Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc. Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, H₂O, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los adyuvantes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, H₂O, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos. etc. Los adyuvantes adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéricos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafina líquida, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

40 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias aumentadoras de la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticas.

45 Los compuestos en la presente invención (compuestos de Fórmula general I) pueden prepararse usando el esquema de reacción general expuesto en los esquemas a continuación.

50

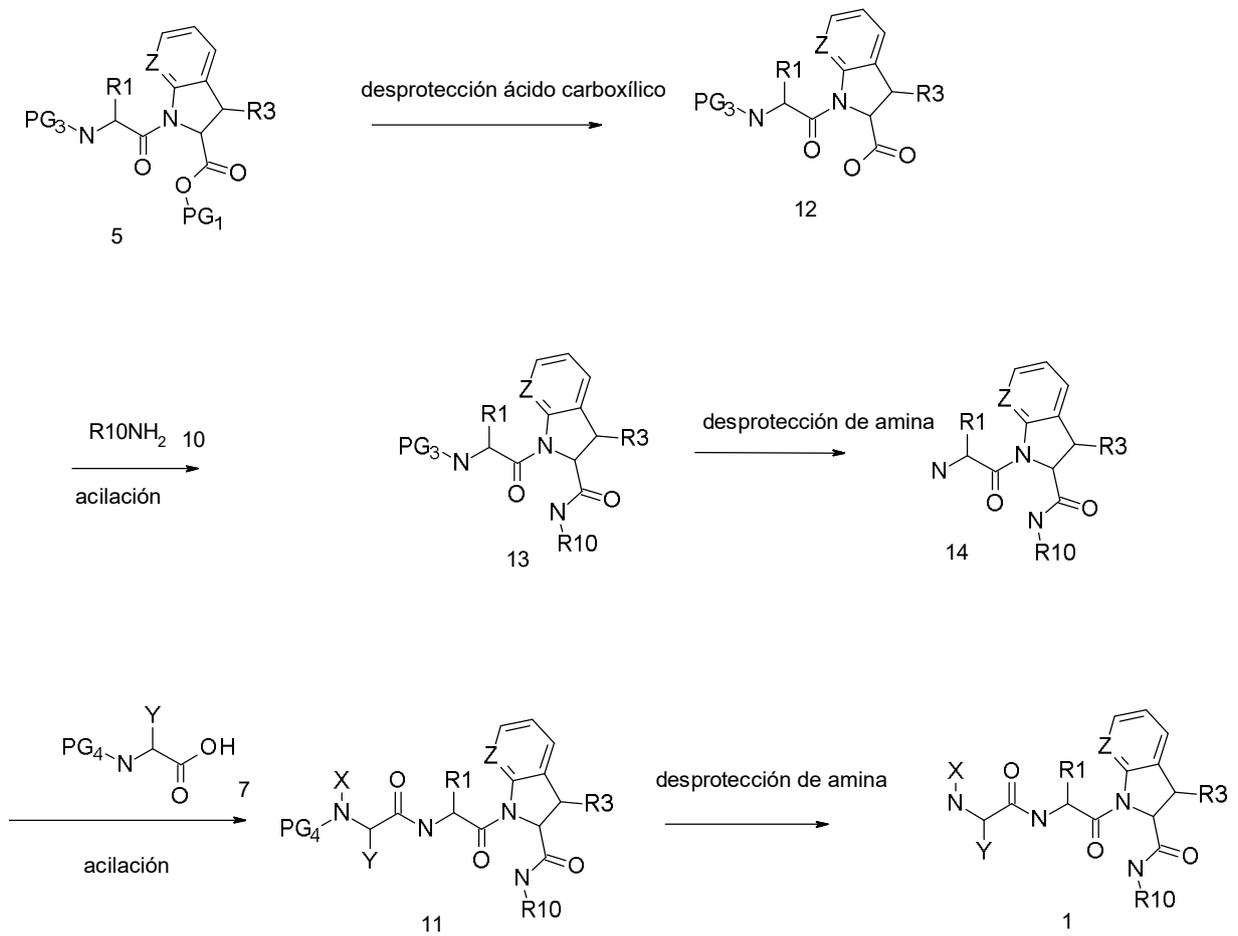
Esquema 1



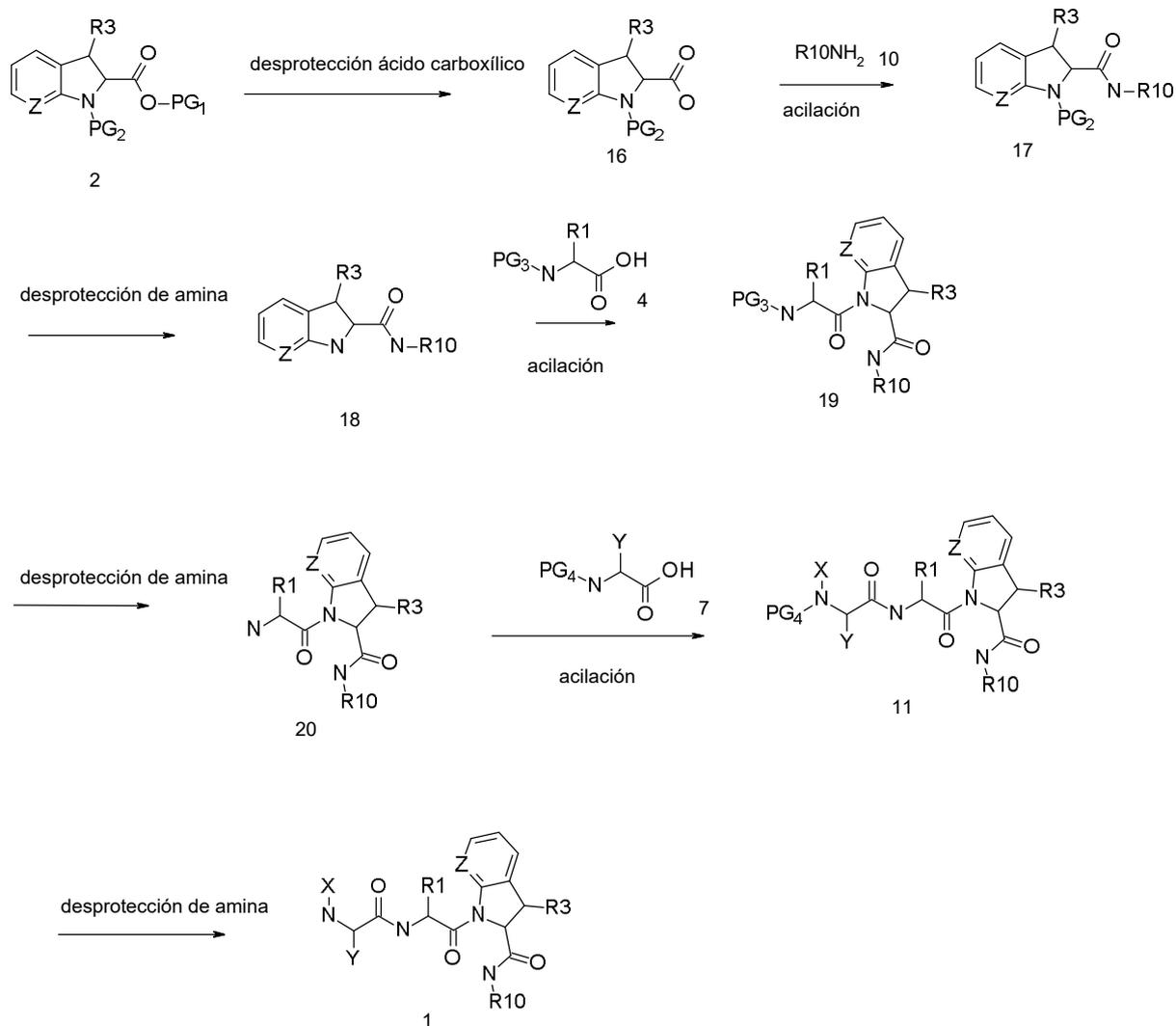
- 5 El grupo protector de amina PG2 de una azaindolinolona adecuadamente protegida de estructura 2 puede eliminarse para producir compuestos de fórmula general 3. Los compuestos de fórmula general 3 pueden acilarse con compuestos de fórmula general 4 para dar compuestos de fórmula general 5. Los métodos de acilación incluyen, pero sin limitación, haluros de acilo, azidas de acilo, y reactivos de acoplamiento a péptidos estándar. El grupo protector de amina PG3 en los compuestos de fórmula general 5 puede eliminarse para dar compuestos de fórmula general 6. Los compuestos de fórmula general 6 pueden acilarse con compuestos de fórmula general 7 para dar compuestos de fórmula general 8. Los métodos de acilación incluyen, pero sin limitación, reactivos de acoplamiento a péptidos estándar. El grupo protector de ácido carboxílico PG1 de los compuestos de estructura general 8 puede eliminarse para formar compuestos de estructura general 9. Los compuestos de fórmula general 9 pueden tratarse con reactivos de acilación y una amina adecuada de estructura general 10 para proporcionar compuestos de fórmula general 11. El grupo protector de amina PG4 puede eliminarse para dar compuesto de fórmula general 1.
- 10
- 15

El orden de las etapas puede variarse, tal como se muestra en el Esquema 2 y el Esquema 3.

Esquema 2



Esquema 3



5 Los métodos para efectuar las reacciones y procesos anteriormente descritos serán evidentes para los expertos en la materia basándose en la presente divulgación, o pueden deducirse en analogía a partir de los ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos más adelante.

10 Formas cristalinas

Cuando los compuestos de la invención son sólidos, los expertos en la materia entienden que estos compuestos, y sus sales, pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, pretendiéndose que todas las cuales se encuentren dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

15

Ejemplos

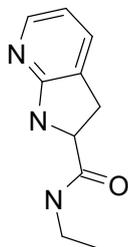
20 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con técnicas conocidas. Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar a la comprensión de la presente invención. Los ejemplos no pretenden, sin embargo, limitar la invención, cuyo verdadero alcance se expone en las reivindicaciones adjuntas. Los nombres de los reactivos y productos finales en los ejemplos se generaron usando el complemento AutoNom 2000 v 4.0 SP2 (función de ISIS Draw, Elsevier/MDL), o AutoNom 2000 TT v4.01.305 (Elsevier/MDL), o funciones disponibles en ChemDraw Pro Control 11.0.2 (CambridgeSoft Corp.), o la característica Estructura=Nombre de cuadernos electrónicos.

25

Preparación de intermedios

Intermedio 1

5 Etilamida del ácido (R,S)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



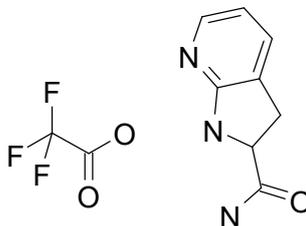
10 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxilato de 2-metil-*tert*-butilo (preparado usando métodos de M Boehringer, et al. Patente de los Estados Unidos N° 7.417.144 (3,0 g, 10,8 mmol, 1,00 Equiv.) con THF (18 ml) y MeOH (12 ml) para dar una solución incolora. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (452 mg, 10,8 mmol, 1,00 Equiv) y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío para dar 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de litio como un sólido de color blanquecino (2,9 g), m/z = 265 (M+H).

15 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinaron 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de litio (400 mg, 1,48 mmol, 1,00 Equiv.), clorhidrato de etanamina (145 mg, 1,78 mmol, 1,2 Equiv.) y HATU (675 mg, 1,78 mmol, 1,2 Equiv.) en DMF (6 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro. Se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol, 2,2 Equiv.). La reacción se agitó durante toda la noche y después se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Se separó la fase acuosa, se extrajo con DCM (20 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso 1 M (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con n-heptano (30 ml x 3) para dar 2-(etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (322 mg), m/z = 292 (M+H).

25 Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó 2-(etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (402 mg, 1,38 mmol, 1,00 Equiv.) con DCM (8 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol, 18,8 Equiv.) y se agitó la reacción a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar etilamida del ácido 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanquecino (210 mg), m/z = 192 (M+H).

Intermedio 2

35 Amida del ácido 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, sal de trifluoroacetato



40 Etapa 1: A una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxilato de 2-etil 1-*tert*-butilo (preparado usando métodos de M Boehringer, et al. Patente de los Estados Unidos N° 7.417.144 (200 mg, 684 μmol, 1,00 Equiv.) en THF (1,2 ml) y MeOH (0,8 ml) se le añadió LiOH (16,4 mg, 684 μmol, 1,00 Equiv) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con DCM (10 ml) para dar 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de litio como un sólido de color blanquecino (200 mg) que se usó sin purificación adicional.

45 Etapa 2: A una suspensión de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de litio (100 mg, 370 μmol, 1,00 Equiv.) en DMF (5,00 ml) se le añadió secuencialmente bicarbonato de amonio (90,0 mg, 1,14 mmol, 3,08 Equiv.), HATU (210 mg, 552 μmol, 1,49 Equiv.) y trietilamina (100 μl, 717 μmol, 1,94 Equiv.). La mezcla resultante de color amarillo oscuro se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y NaOH acuoso 1 M (0,5 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron

(Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, usando n-heptano para eliminar el DMF residual mediante destilación azeotrópica. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para dar 2-carbamoil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido de color blanco (100 mg), m/z = 264 (M+H).

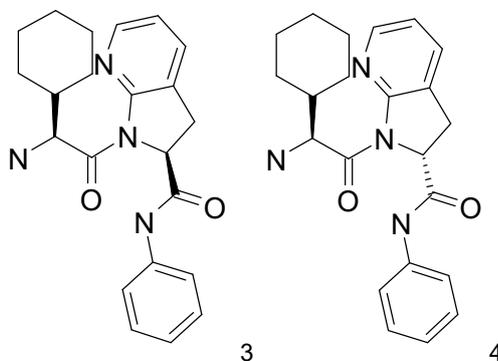
5 Etapa 3: A una solución de 2-carbamoil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 380 μmol, 1,00 Equiv.) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol, 68,3 Equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 10 ml). El residuo resultante se trituró con éter para dar amida del ácido 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, sal de trifluoroacetato como un sólido de color blanquecino (95 mg).

Intermedio 3

15 Fenilamida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico

Intermedio 4

Fenilamida del ácido (R)-1-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico



20 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético (2,6 g 10,1 mmol, 3,6 Equiv.) con DCM (31 ml) para dar una solución incolora. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron trietilamina (2,27 ml, 16,3 mmol, 5,8 Equiv.) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (2,23 g, 1,86 ml, 10,1 mmol, 3,6 Equiv.). Después de 10 min, se añadió (R,S)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,81 mmol, 1,00 Equiv.) en DCM (2 ml) y se dejó calentar la reacción hasta ta y después se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y después se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 20 %) seguido de una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en DCM del 0 % al 2 %) para dar 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (660 mg).

35 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (660 mg), 1,58 mmol, 1,00 Equiv.) con THF (14,8 ml) y metanol (4,95 ml) para dar una solución incolora. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (4,74 ml, 4,74 mmol, 3 Equiv.). Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió KHSO₄ acuoso 0,1 M (4 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (600 mg), m/z = 404 (M+H).

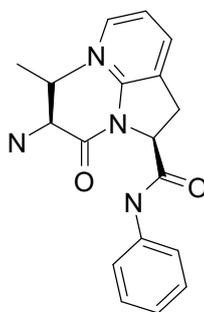
45 Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron ácido 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (300 mg, 744 μmol, 1,00 Equiv.) y HATU (339 mg, 892 μmol, 1,2 Equiv.) con DMF (7 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron trietilamina (124 μl, 892 μmol, 1,2 Equiv.) y anilina (83 mg, 892 μmol, 1,2 Equiv.) y se agitó la reacción a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, EtOAc en hexanos de, 5 % al 25 %) para dar (R)-(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-(2-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (eluido en primer lugar, 160 mg) y (S)-(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-(2-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (eluido en segundo lugar, 130 mg), m/z = 479 (M+H).

Para el Intermedio 3: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, Se combinó (S)-(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-(2-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (130 mg, 272 μ mol, 1,00 Equiv.) con DCM (2,6 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (2,6 ml, 33,7 mmol, 124 Equiv.) y se agitó la reacción durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar fenilamina del ácido (S)-1-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un aceite incoloro (80 mg), m/z = 379 (M+H).

Para el Intermedio 4: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, Se combinó (R)-(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-(2-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 209 μ mol, 1,00 Equiv.) con DCM (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol, 124 Equiv.) y se agitó la reacción durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar fenilamina del ácido (R)-1-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (56 mg), m/z = 379 (M+H).

Intermedio 5

Fenilamida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

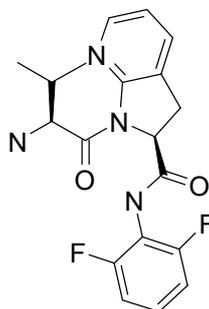


El compuesto del título se sintetizó esencialmente como el Intermedio 3 con la siguiente modificación:

Etapa 1: Se usó ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico en lugar de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético.

Intermedio 6

(2,6-difluorofenil)-amida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó tal como se describe para el Intermedio 3 con las siguientes modificaciones.

Etapa 1: Se usó ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico en lugar de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético.

Etapa 3: A una solución de ácido 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (260 mg, 715 μ mol, 1,00 Equiv.) y diisopropiletilamina (375 μ l, 2,15 mmol, 3 Equiv.) en DCM (7,8 ml) se le añadió cloruro difenilfosfínico (372 mg, 300 μ l, 1,57 mmol, 2,2 Equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 2,6-difluoroanilina (109 μ l, 1,07 mmol, 1,5 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en KHSO₄ acuoso 0,1 M (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía

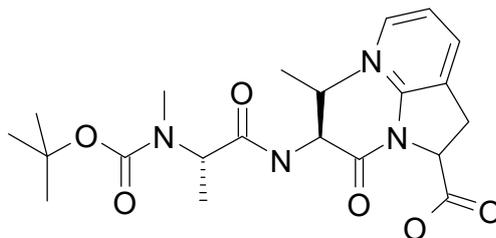
ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 30 %) para dar (S)-1-((S)-2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg) y (R)-1-((S)-2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido de color blanco (80 mg), m/z = 497 (M+Na).

5

Intermedio 7

Ácido (R,S)-1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-propionilamino)-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

10



Etapa 1: A una solución de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (2,22 g, 10,2 mmol, 1,00 Equiv.) en DCM a ta se le añadió piridina (1,4 ml, 17,3 mmol, 1,7 Equiv.) seguido de fluoruro cianúrico (2,05 g, 1,3 ml, 15,2 mmol, 1,49 Equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Se añadió hielo (80 ml) y la mezcla resultante se agitó rápidamente durante 10 minutos y después se filtró la mezcla a través de un embudo de fritada gruesa, usando DCM (2 x 30 ml) para lavar el precipitado. El filtrado se puso en un embudo de separación y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó entonces con agua fría (50 ml), se secó brevemente sobre Na₂SO₄, y después se concentró al vacío hasta un volumen de ~10 ml. Esta solución se añadió a una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (R,S)-etilo (657 mg, 3,42 mmol, 1,00 Equiv.) y N-metilmorfolina (2,08 g, 2,26 ml, 20,5 mmol, 6 Equiv.) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con KHSO₄ acuoso 1 M (100 ml). Se separó la capa orgánica y se volvió a extraer la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), NaOH acuoso 0,1 M (50 ml) y salmuera y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 30 %). Las fracciones combinadas que contenían producto se lavaron con NaOH 0,1 M (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (R,S)-etilo (1,05 g), m/z = 392 (M+H).

15

20

25

30

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, Se combinó 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (R,S)-etilo (1 g, 2,55 mmol, 1,00 Equiv.) con EtOH (5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió HCl (2 M en dioxano, 15,3 ml, 30,7 mmol, 12 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó conjuntamente con n-heptano para dar clorhidrato de 1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo pálido (0,82 g), m/z = 292 (M+H).

35

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico (610 mg 3,00 mmol, 1,2 Equiv.), clorhidrato de 1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (820 mg, 2,5 mmol, 1,00 Equiv.) y HATU (1,14 g, 3,00 mmol, 1,2 Equiv.) con DMF (12 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Se añadió diisopropiletilamina (1,09 ml, 6,25 mmol, 2,5 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 40 %) para dar 1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato como un aceite incoloro (0,9 g), m/z = 477 (M+H).

40

45

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinó 1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (R,S)-etilo (0,9 g, 1,89 mmol, 1,00 Equiv.) con THF (17 ml) y metanol (5,67 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Se añadió gota a gota hidróxido de litio acuoso (1 M, 5,7 ml, 5,7 mmol, 3 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió KHSO₄ acuoso (0,1 M, 30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido (R,S)-1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,82 g), m/z = 449 (M+H).

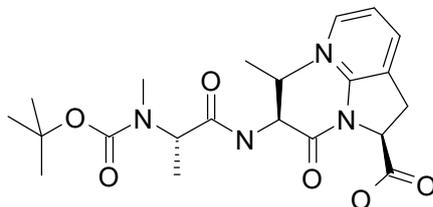
50

55

Intermedio 8

Ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-propionilamino)-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

5



Etapa 1: A una solución de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (6,3 g, 29,0 mmol, 1,00 Equiv.) en DCM a la que se le añadió piridina (4,01 g, 4,1 ml, 50,7 mmol, 1,75 Equiv.) seguido de fluoruro cianúrico (5,98 g, 3,8 ml, 44,3 mmol, 1,53 Equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió hielo (160 ml) y la mezcla resultante se agitó rápidamente durante 15 min. La mezcla resultante se filtró a través de un embudo de fritada gruesa, usando DCM (2 x 60 ml) para lavar el precipitado. El filtrado combinado se puso en un embudo de separación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 50 ml) y después las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua enfriada en hielo (2 x 100 ml), se secaron brevemente sobre Na₂SO₄, y después se concentraron al vacío hasta un volumen de ~20 ml. Esta solución se añadió a una solución de (R,S)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (2,7 g, 14,0 mmol, 1,00 Equiv.) y N-metilmorfolina (5,7 g, 6,2 ml, 56,4 mmol, 4,01 Equiv.) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con KHSO₄ acuoso 0,1 M. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml cada vez) hasta que todo el producto se encontraba en la capa de EtOAc. Las capas de EtOAc se concentraron a ~250 ml, se lavaron con NaOH acuoso 0,2 M y salmuera y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 30 %). El material obtenido se recogió en EtOAc/hexanos (~ 200 ml), se lavó con NaOH 0,1 M, y se concentró al vacío para dar el producto racémico deseado (4,48 g) con un aceite viscoso incoloro. Los diaestereómeros se separaron entonces mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, EtOAc/tolueno del 0 % al 20 %) para dar 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (1,9 g) y 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (R)-etilo (2,1 g), m/z = 392 (M+H).

Etapa 2: A una solución de 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (1,9 g, 4,85 mmol, 1,00 Equiv.) en EtOH (10 ml) se le añadió HCl (2 M en éter, 38,0 ml, 76,0 mmol, 15,7 Equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con n-heptano (1 x 75 ml) para dar clorhidrato de 1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo como un sólido de color blanco (1,6 g).

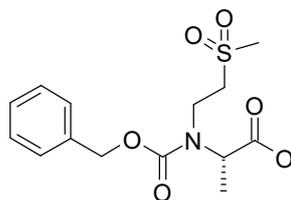
Etapa 3: A una solución de clorhidrato de 1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (1,6 g, 4,88 mmol, 1,00 Equiv.) en DMF (20 ml) se le añadió ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico (1,2 g, 5,9 mmol, 1,21 Equiv.) y HATU (2,2 g, 5,79 mmol, 1,19 Equiv.). Después se añadió diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol, 2,58 Equiv.) y la solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y hexanos (50 ml) y se lavó con KHSO₄ acuoso 0,1 M, NaOH acuoso 0,1 M, y salmuera y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, EtOAc/DCM:hexanos 1:1) del 0 % al 20 %, después EtOAc/DCM:hexanos 1:1) del 20 % al 40 % después de que eluyese la primera mancha) para dar 1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (eluido en segundo lugar, 1,9 g), m/z = 477 (M+H).

Etapa 4: Una solución de 1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (1,9 g, 3,99 mmol, 1,00 Equiv.) en THF (36 ml) y MeOH (12 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,5 g, 11,9 mmol, 2,99 Equiv.) en agua (12 ml) y se retiró el baño de enfriamiento. Después de 1 hora, la reacción se inactivó añadiendo KHSO₄ 0,1 M (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con n-heptano (1 x 100 ml) para dar ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (1,8 g) como un sólido de color blanco, m/z = 449 (M+H).

55

Intermedio 9

Ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-metanosulfonil-etil)-amino]-propiónico



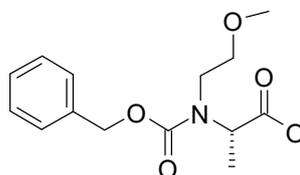
5

Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó 2-(metilsulfonil)etanol (1,24 g, 9,99 mmol, 1,00 Equiv.) con DCM (5 ml). A la solución resultante se le añadió diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,0 mmol, 1,2 Equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (1,37 g, 931 μ l, 12,0 mmol, 1,2 Equiv.). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, EtOAc en hexanos del 10 % al 80 %) para dar metanosulfonato de 2-(metilsulfonil)etilo (1,01 g).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)propanoico (331 mg, 1,48 mmol, 1,00 Equiv.) con THF (9 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidruro de sodio (131 mg, 3,26 mmol, 2,2 Equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, después se añadió metanosulfonato de 2-(metilsulfonil)etilo (300 mg 1,48 mmol, 1,00 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en hexanos del 10 % al 60 %) para dar ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-metanosulfonil-etil)-amino]propiónico (201 mg).

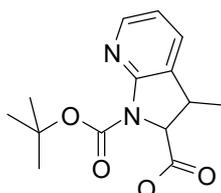
Intermedio 10

Ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-propiónico



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)propanoico (1 g, 4,48 mmol, 1,00 Equiv.) con DMF (9 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidruro de sodio (394 mg, 9,86 mmol, 2,2 Equiv.). Después de 30 min, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (747 mg, 505 μ l, 5,38 mmol, 1,2 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para dar ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]propiónico (0,15 g).

Intermedio 11

1-*terc*-butil éster del ácido 3-metil-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxílico

Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió clorhidrato de dimetilamina (4,91 g, 60,3 mmol, 6 Equiv.) a formaldehído acuoso al 37 % (4,49 ml, 60,3 mmol, 6 Equiv.). Se añadió 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (1,91 g, 10,0 mmol, 1,00 Equiv.) en etanol (50 ml) seguido de ácido acético (5,00 ml, 87,3 mmol, 8,7 Equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró al vacío hasta ~20 % de su volumen original,

45

se añadió agua (100 ml), y esta se lavó después con DCM (50 ml). Se enfrió la capa acuosa, se basificó hasta pH 11 mediante la adición de NaOH acuoso 3 M y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar etil éster del ácido 3-dimetilaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color amarillo claro (1,9 g), m/z = 248 (M+H).

Etapa 2: En un frasco de hidrogenación de 500 ml, se combinaron 3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (0,8 g, 3,24 mmol, 1,00 Equiv.) y paladio sobre carbono al 10 % (344 mg, 324 μmol, 0,1 Equiv.) con etanol (200 ml) para dar una suspensión de color negro. Se añadió ácido perclórico (6 gotas) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (344,737 kPa, 50 psi) durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío.

El residuo se repartió entre DCM (200 ml), agua (100 ml) y ácido acético (0,2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (0,235 g), m/z = 205 (M+H).

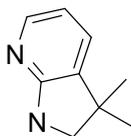
Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinó 3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (235 mg, 1,15 mmol, 1,00 Equiv.) con acetonitrilo (10 ml) para dar una suspensión de color gris. Se añadieron Boc-anhídrido (301 mg, 321 μl, 1,38 mmol, 1,2 Equiv.) y DMAP (7,03 mg, 57,5 μmol, 0,05 Equiv.). Después de agitar a ta durante todo el fin de semana, se añadieron Boc-anhídrido (301 mg, 321 μl, 1,38 mmol, 1,2 Equiv.) y DMAP (7,03 mg, 57,5 μmol, 0,05 Equiv.) adicionales y la reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 15 %) para dar 3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxilato de 2-etil 1-*terc*-butilo (235 mg), m/z = 305 (M+H).

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó 3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxilato de 2-etil 1-*terc*-butilo (235 mg), 772 μmol, 1,00 Equiv.) con EtOH (34 ml) para dar una solución incolora. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (82,2 mg, 77,2 μmol, 0,1 Equiv.) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar 3-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxilato de 2-etil 1-*terc*-butilo (235 mg), m/z = 307 (M+H).

Etapa 5: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó 3-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxilato de 2-etil 1-*terc*-butilo (235 mg, 767 μmol, 1,00 Equiv.) con THF (7,0 ml) y etanol (2,3 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió LiOH acuoso 1 M (2,3 ml, 2,3 mmol, 3 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 7 días. Se añadió KHSO₄ acuoso 0,1 M y la mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 1-*terc*-butil éster del ácido 3-metil-2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1,2-dicarboxílico (103 mg), m/z = 277.

Intermedio 12

3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

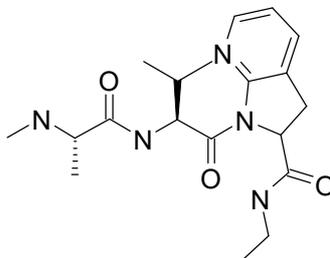


A una solución de 3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con B. Atkinson et al., documento WO201192293) (153 mg, 943 μmol, 1,00 Equiv.) en THF (5 ml) a ta se le añadió hidruro de litio y aluminio, (2 M en THF, 0,95 ml, 1,9 mmol, 2,01 Equiv.) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió hidruro de litio y aluminio adicional, (2 M en THF, 0,95 ml, 1,9 mmol, 2,01 Equiv.) y se continuó agitando a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo EtOAc (~2 ml) seguido de agua (~1 ml). A la lechada resultante se le añadió solución de sal de Rochelle acuosa (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %) para dar 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (73 mg), m/z = 149 (M+H).

EJEMPLO 1

Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

5



Etapa 1: A una solución de etilamida del ácido (R,S)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 1) (32 mg, 167 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (5 ml) se le añadió 1-cloro-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo (71,9 mg, 201 μ mol, 1,2 Equiv.) seguido de piridina (26,4 mg, 27 μ l, 334 μ mol, 1,99 Equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1 h, se añadieron 1-cloro-3-metil-1-oxobutano-2-ilcarbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo (35 mg, 97,8 μ mol, 0,585 Equiv.) y piridina (26,5 mg, 27 μ l, 335 μ mol, 2,00 Equiv.) adicionales y se continuó agitando durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %) para dar (2S)-1-(2-etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (93 mg), $m/z = 513$ (M+H).

Etapa 2: A una solución de (2S)-1-(2-etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (85 mg), 166 μ mol, 1,00 Equiv.) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió piperidina (0,1 ml, 1,01 mmol, 6,09 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM/EtOAc (~1:10) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para dar 1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (39 mg), $m/z = 291$ (M+H).

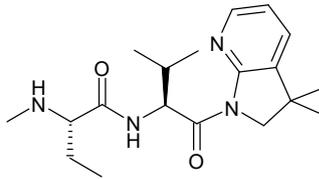
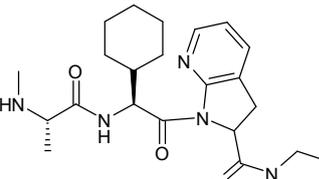
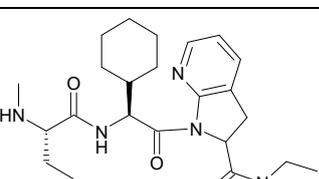
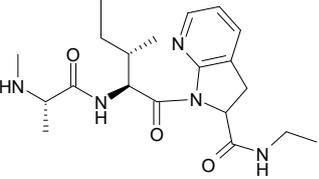
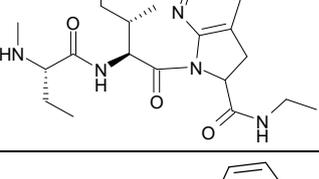
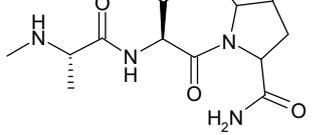
Etapa 3: A una solución de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico (40,9 mg, 201 μ mol, 1,5 Equiv.) y 1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (39 mg, 134 μ mol, 1,00 Equiv.) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (76,6 mg, 201 μ mol, 1,5 Equiv.) seguido de trietilamina (30 μ l, 215 μ mol, 1,6 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (10 ml). La capa de EtOAc se concentró al vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %) para dar (2S)-1-((2S)-1-(2-(etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (50 mg), $m/z = 476$ (M+H).

Etapa 4: A una solución de (2S)-1-((2S)-1-(2-(etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 105 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol, 61,7 Equiv.) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y después se concentraron al vacío. El tratamiento del residuo resultante con éter de etilo y hexanos dio etilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (33 mg), $m/z = 376$ (M+H).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 1 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 1 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 1

| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 3 | (M+H) |
|--------|--|--|---------|-------|
| 2 | | 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol (Intermedio 12) | | 333 |

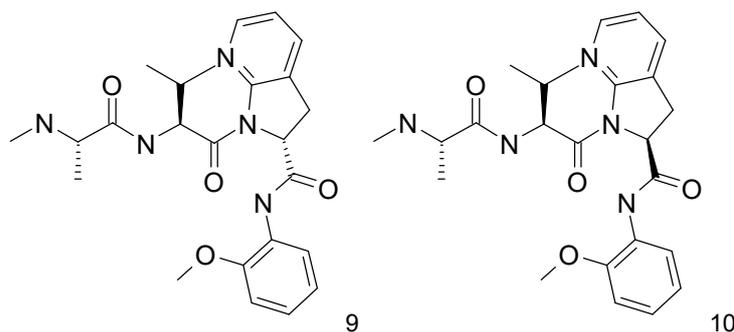
| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 3 | (M+H) |
|--------|---|---|---|-------|
| 3 |  | 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol (Intermedio 12) | Ácido (S)-2-(terc-butoxi-carbonil(etil)amino)propanoico | 347 |
| 4 |  | 9H-fluoren-9-metil éster del ácido ((S)-clorocarbonil-ciclohexil-metil)-carbámico | | 416 |
| 5 |  | 9H-fluoren-9-metil éster del ácido ((S)-clorocarbonil-ciclohexil-metil)-carbámico | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)propanoico | 430 |
| 6 |  | 9H-fluoren-9-metil éster del ácido ((1S,2S)-1-clorocarbonil-2-metil-butil)-carbámico | | 390 |
| 7 |  | 9H-fluoren-9-metil éster del ácido ((1S,2S)-1-clorocarbonil-2-metil-butil)-carbámico | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)propanoico | 404 |
| 8 |  | Amida del ácido (R,S)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, sal de trifluoroacetato (Intermedio 2) | | 348 |

EJEMPLO 9

5 (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 10

10 (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico



5 Etapa 1: A una solución de ácido (R,S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonyl(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 7) (59,7 mg, 133 μ mol, 1,00 Equiv.), o-anisidina (0,15 ml, 10 Equiv.), y diisopropiletilamina (35 μ l, 200 μ mol, 1,5 Equiv.) en DMF (2,00 ml) se le añadió HATU (65,7 mg, 173 μ mol, 1,3 Equiv.) y la solución resultante de color naranja pálido se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 (10 ml) y NaOH acuoso 1 M (1 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con hexanos (5 ml) y se lavaron con salmuera (1 x 5 ml) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %) para dar (R)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-metoxifenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (eluido en primer lugar, 36 mg) y (S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-metoxifenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (eluido en segundo lugar, 40 mg), $m/z = 554$ (M+H).

15 Para el Ejemplo 10: A una solución de (S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-metoxifenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (40 mg, 72,2 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 180 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para dar (2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (22 mg), $m/z = 454$ (M+H).

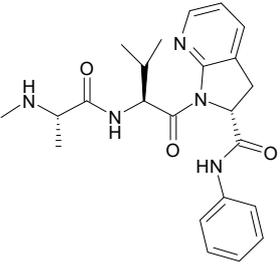
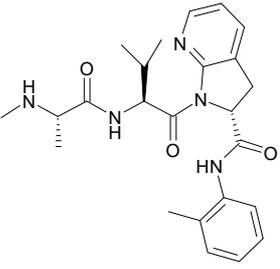
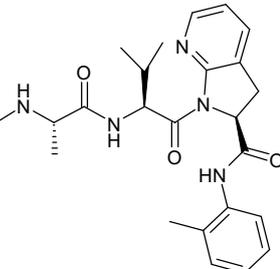
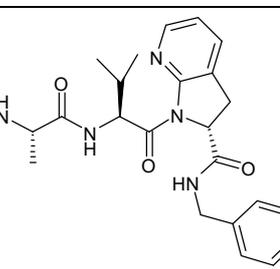
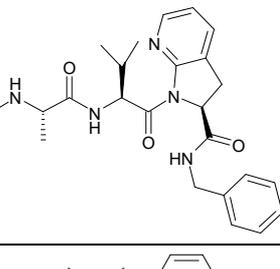
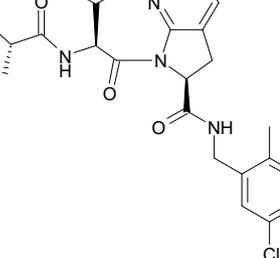
25 Para el Ejemplo 9: A una solución de (R)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-metoxifenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (36 mg, 65,0 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 200 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para dar (2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (22 mg), $m/z = 454$ (M+H).

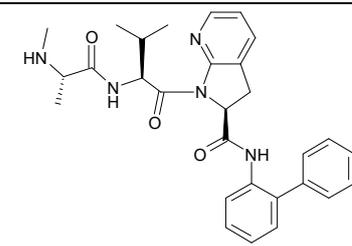
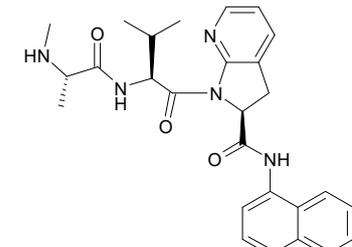
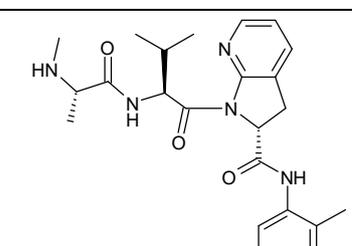
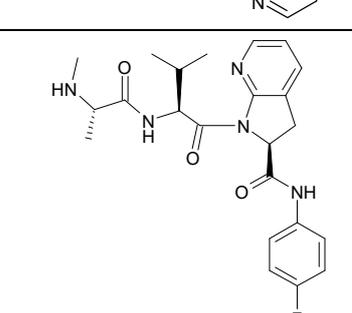
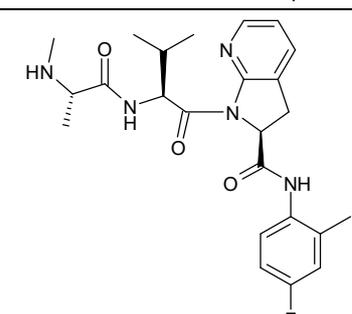
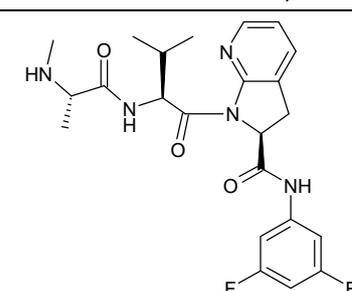
35 Los siguientes ejemplos en la Tabla 2 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 9 y el Ejemplo 10 con las modificaciones de reactivos indicadas.

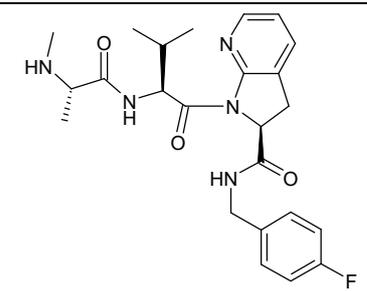
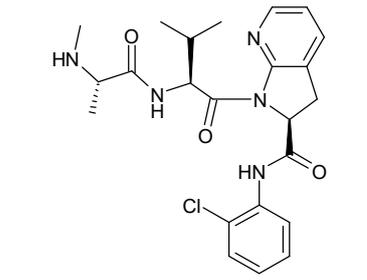
Tabla 2

| EJ. N° | | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|--|---------|-------------|
| 11 | | anilina | 424 |

ES 2 623 304 T3

| EJ. N° | | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|-----------------------------|-----------|
| 12 |  | anilina | 424 |
| 13 |  | 2-metilanilina | 438 |
| 14 |  | 2-metilanilina | 438 |
| 15 |  | bencilamina | 438 |
| 16 |  | bencilamina | 438 |
| 17 |  | 5-cloro-2-metil-bencilamina | 486 |

| EJ. N° | | Etapas 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|---------------------------|-----------|
| 18 |  | 2-fenilanilina | 500 |
| 19 |  | Naftalen-1-ilamina | 474 |
| 20 |  | 4-Metil-piridin-3-ilamina | 439 |
| 21 |  | 4-fluoroanilina | 442 |
| 22 |  | 4-fluoro-2-metil-anilina | 456 |
| 23 |  | 3,5-difluoroanilina | 460 |

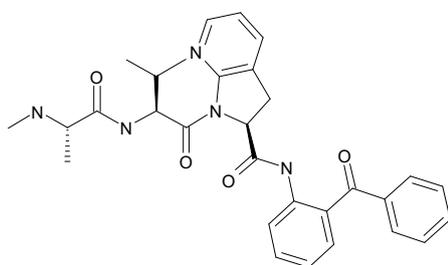
| EJ. N° | | Etapas | m/z (M+H) |
|--------|---|---------------------|-----------|
| 24 |  | 4-fluorobencilamina | 456 |
| 25 |  | 2-cloroanilina | 458 |

EJEMPLO 26

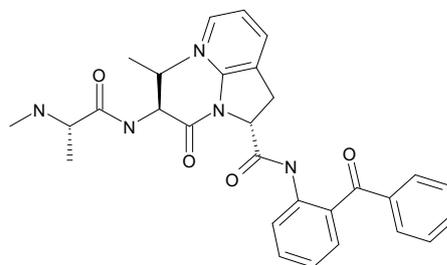
5 (2-Benzoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 27

10 (2-Benzoil-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



26



27

15 Etapa 1: A una solución de ácido (R,S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 7) (80 mg, 178 μ mol, 1,00 Equiv.) y diisopropiletilamina (95 μ l, 544 μ mol, 3,05 Equiv.) en DCM (2,4 ml) se le añadió cloruro difenilfosfínico (93,2 mg, 75 μ l, 394 μ mol, 2,21 Equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió (2-aminofenil)(fenil)metanona (53 mg, 269 μ mol, 1,51 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %) para dar (R)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-benzoilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (eluido en primer lugar, 32 mg) y (S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-benzoilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (eluido en segundo lugar, 27 mg), m/z = 628 (M+H).

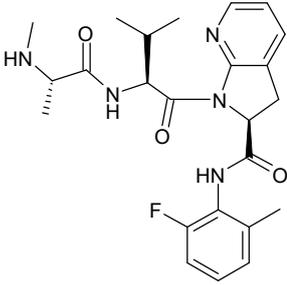
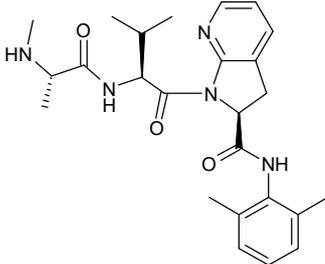
25 Ejemplo 26: Se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol, 145 Equiv.) a una solución de (S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-benzoilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (28 mg, 44,6 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 10 ml) y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo en bruto se trató con MeOH/DCM/éter para dar (2-benzoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanquecino (21 mg), m/z = 528 (M+H).

30

- 5 Ejemplo 27: Se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol, 127 Equiv.) a una solución de (R)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-benzoilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (32 mg, 51,0 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 10 ml) y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo en bruto se trató con MeOH/DCM/éter para dar (2-benzoil-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanquecino (24 mg), m/z = 528 (M+H).
- 10 Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 26 y el Ejemplo 27 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 3

| EJ. N° | | Etapas 1 | m/z (M+H) |
|--------|--|---------------------|-----------|
| 28 | | 2,6-difluoroanilina | 460 |
| 29 | | 2,6-difluoroanilina | 460 |
| 30 | | 2-fenoxi-fenilamina | 516 |
| 31 | | 2-fenoxi-fenilamina | 516 |

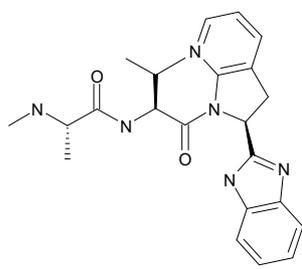
| EJ. N° | | Etapas | m/z (M+H) |
|--------|---|-------------------------|-----------|
| 32 |  | 2-fluoro-6-metilanolina | 456 |
| 33 |  | 2,6-dimetilanolina | 452 |

EJEMPLO 34

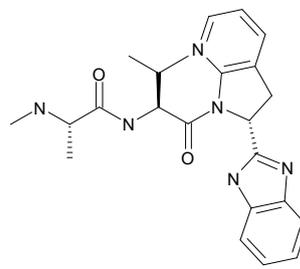
5 (S)-N-((S)-1-((S)-2-(1H-benzimidazol-2-yl)-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida

EJEMPLO 35

10 (R)-N-((S)-1-((S)-2-(1H-benzimidazol-2-yl)-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida



34



35

15 Etapa 1: A una solución de ácido (R,S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 7) (100 mg, 223 μ mol, 1,00 Equiv.) y diisopropiletilamina (80 μ l, 458 μ mol, 2,05 Equiv.) en DMF (3,5 ml) se le añadió HATU (102 mg, 268 μ mol, 1,2 Equiv.) seguido de benceno-1,2-diamina (29 mg, 268 μ mol, 1,2 Equiv.) y la mezcla resultante se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %).

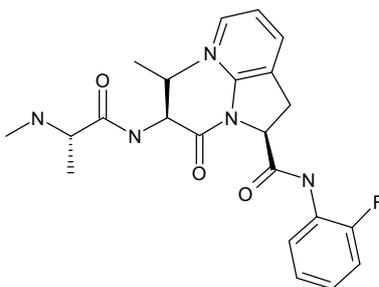
20 Etapa 2: En un matraz de 25 ml, se combinó (R,S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(2-aminofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,155 g, 230 μ mol, 1,00 Equiv.) con ácido acético (2 ml) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se corrió una columna rápida (gel de sílice, 12 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para eliminar las manchas corrientes más bajas para dar (R,S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (95 mg), m/z = 521 (M+H).

30 Etapa 3: Se añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 75,1 Equiv.) a una solución de (R,S)-(2S)-1-((2S)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 173 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) al residuo. Los productos se extrajeron en DCM, las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el material en

bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, MeOH en DCM del 0 % al 10 %). Los materiales aislados se trataron con MeOH/DCM/éter para dar (R)-N-((S)-1-((S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida (eluida en primer lugar, 33 mg) y (S)-N-((S)-1-((S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida (eluida en segundo lugar, 34 mg) como sólidos de color blanquecino, $m/z = 421$ (M+H).

EJEMPLO 36

(2-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-((S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico



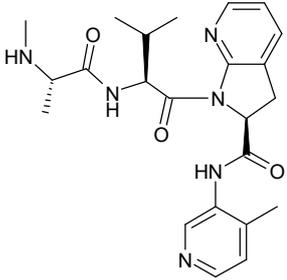
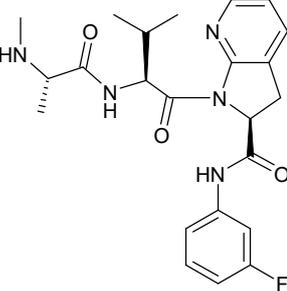
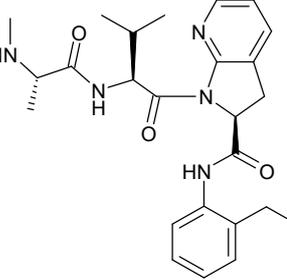
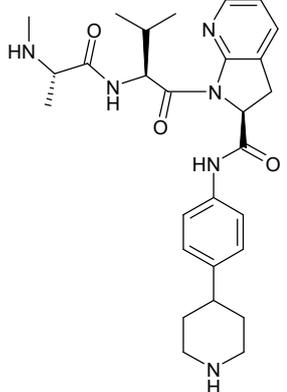
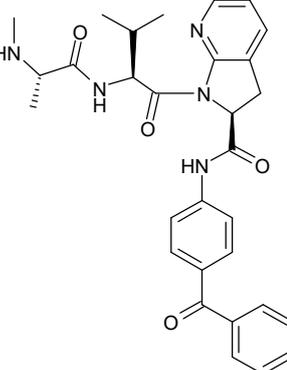
Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, Se combinaron (S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 8) (50 mg, 111 μmol , 1,00 Equiv.) y HATU (50,9 mg, 134 μmol , 1,2 Equiv.) en DMF para dar una solución incolora. Se añadieron diisopropiletilamina (23,4 μl , 134 μmol , 1,2 Equiv.) y 2-fluoroanilina (14,9 mg, 134 μmol , 1,2 Equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 10 % al 40 %) para dar (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2-fluorofenilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (39 mg), $m/z = 542$ (M+H).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, Se combinó (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2-fluorofenilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (39 mg, 72,0 μmol , 1,00 Equiv.) con DCM (3,00 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (1,00 ml, 13,0 mmol, 180 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar (S)-N-(2-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida como un sólido de color blanquecino (25 mg), $m/z = 442$ (M+H).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 4 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 36 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 4

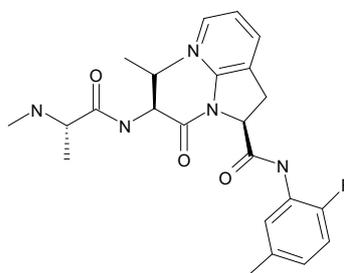
| EJ. Nº | | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|--|--------------------------|-------------|
| 37 | | 2,2,2-trifluoroetilamina | 430 |

| EJ. N° | | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|---|-----------|
| 38 |  | 4-Metil-piridin-3-ilamina | 439 |
| 39 |  | 3-fluoroanilina | 442 |
| 40 |  | 2-etilanilina | 452 |
| 41 |  | Terc-butil éster del ácido 4-(4-amino-phenil)-piperidin-1-carboxílico | 507 |
| 42 |  | (4-Amino-phenil)-fenil-metanona | 528 |

| EJ. N° | | Etapas | m/z (M+H) |
|--------|--|--------------------|-----------|
| 43 | | 2,3-dimetilanilina | 452 |

EJEMPLO 44

5 (2-Fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico



10 Etapa 1: A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 8) (50 mg, 111 μ mol, 1,00 Equiv.) y diisopropiletilamina (58,4 μ l, 334 μ mol, 3 Equiv.) en DCM (1,5 ml) se le añadió cloruro difenilfosfínico (58,0 mg, 46,7 μ l, 245 μ mol, 2,2 Equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 2-fluoro-5-metil-anilina (21 mg, 167 μ mol, 1,5 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en KHSO₄ acuoso 0,1 M (20 ml) y se extrajo con EtOAc. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 40 %) para dar (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2-fluoro-5-metilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (49 mg), m/z = 556 (M+H).

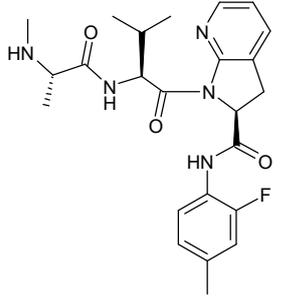
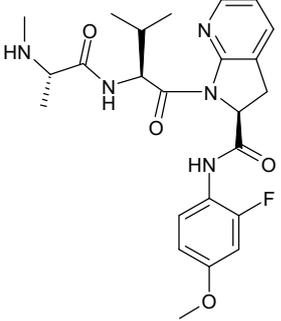
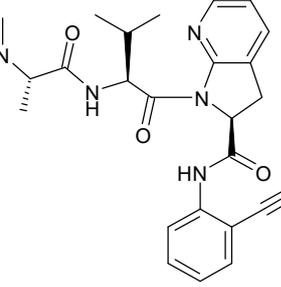
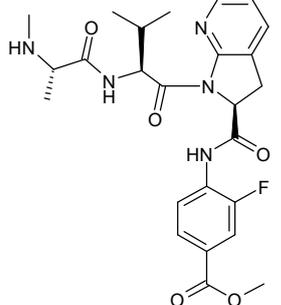
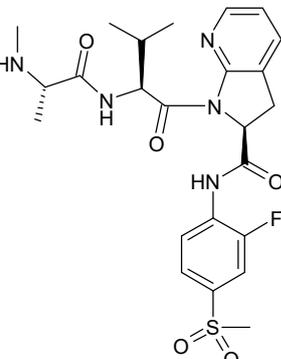
20 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2-fluoro-5-metilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (49 mg, 88,2 μ mol, 1,00 Equiv.) con DCM (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (1,00 ml, 13,0 mmol, 147 Equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar (2-fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico como una espuma de color blanco (37 mg), m/z = 456 (M+H).

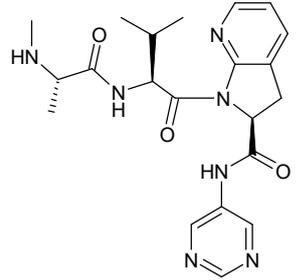
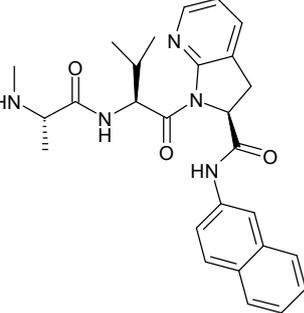
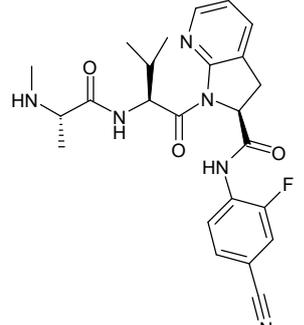
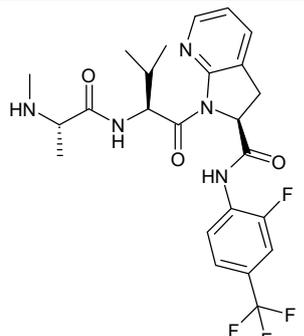
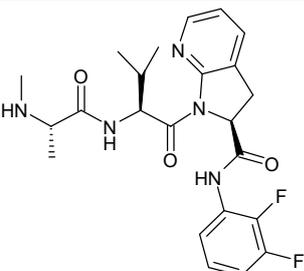
Los siguientes ejemplos en la Tabla 5 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 44 con las modificaciones de reactivos indicadas.

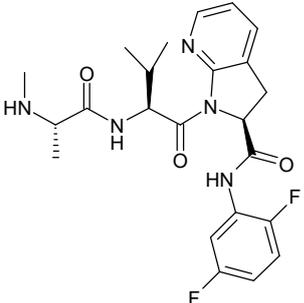
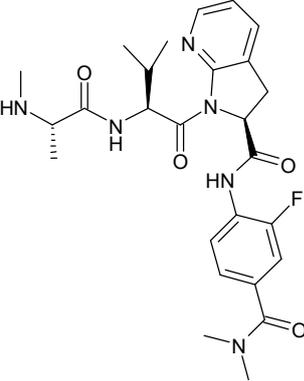
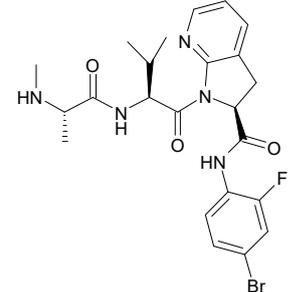
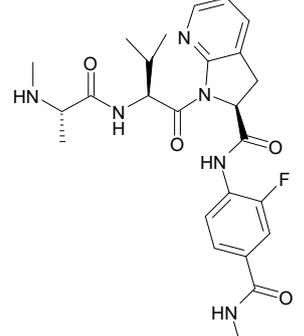
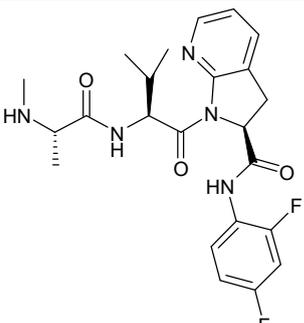
30

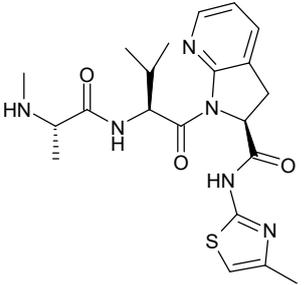
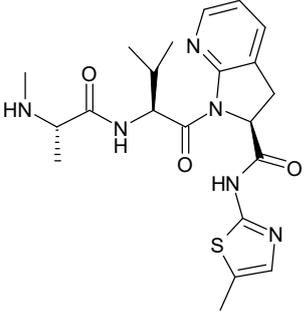
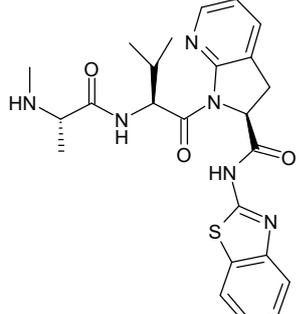
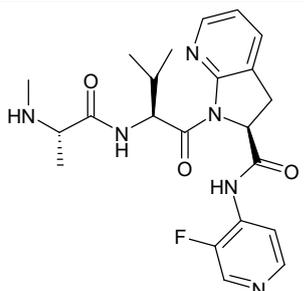
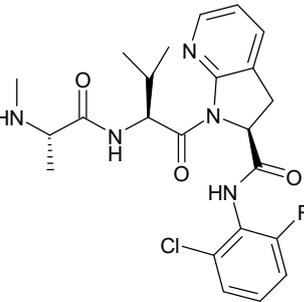
Tabla 5

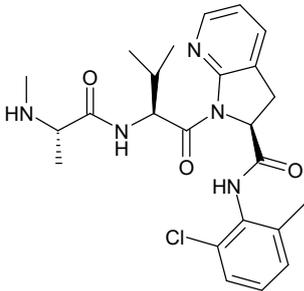
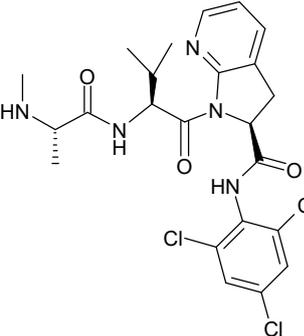
| EJ. N° | | Etapas | m/z (M+H) |
|--------|--|--------------------|-----------|
| 45 | | 3,5-dimetilanilina | 452 |

| EJ. N° | | | m/z (M+H) |
|--------|---|---|-----------|
| 46 |  <p>The structure shows a central bicyclic core (indole-like) with a methyl group and a dimethylamino group. It is linked via amide bonds to a chiral auxiliary (1S,2S-dimethyl-3-methylbutane-1,2-diamine) and a 2-fluoro-4-methylphenyl group.</p> | 2-fluoro-4-metilanilina | 456 |
| 47 |  <p>The structure is similar to entry 46, but the methyl group on the phenyl ring is replaced by a methoxy group.</p> | 2-fluoro-4-metoxianilina | 472 |
| 48 |  <p>The structure is similar to entry 46, but the phenyl ring is substituted with a cyano group at the 2-position.</p> | 2-cianoanilina | 449 |
| 49 |  <p>The structure is similar to entry 46, but the phenyl ring is substituted with a cyano group at the 2-position and a methyl ester group at the 4-position.</p> | Metil éster del ácido 4-amino-3-fluoro-benzoico | 500 |
| 50 |  <p>The structure is similar to entry 46, but the phenyl ring is substituted with a cyano group at the 2-position and a methanesulfonyl group at the 4-position.</p> | 2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamina | 520 |

| EJ. N° | | | m/z (M+H) |
|--------|---|----------------------------------|-----------|
| 56 |  | pirimidin-5-ilamina | 426 |
| 57 |  | naftalen-2-ilamina | 474 |
| 58 |  | 2-fluoro-4-cianoanilina | 467 |
| 59 |  | 2-fluoro-4-trifluorometilanilina | 510 |
| 60 |  | 2,3-difluoroanilina | 460 |

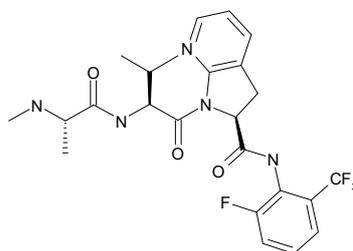
| EJ. N° | | | m/z (M+H) |
|--------|---|---------------------------------------|-----------|
| 61 |  <p>The structure shows a complex molecule with a central bicyclic core (indole-like) and a side chain containing a methylamino group and a dimethylamino group. The aniline ring is substituted with fluorine atoms at the 2 and 5 positions.</p> | 2,5-difluoroanilina | 460 |
| 62 |  <p>The structure is similar to the previous one, but the aniline ring is substituted with an amino group at the 4-position and a fluorine atom at the 3-position. The benzamide group is N,N-dimethyl.</p> | 4-amino-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida | 513 |
| 63 |  <p>The structure is similar to the previous ones, but the aniline ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position and a bromine atom at the 4-position.</p> | 2-fluoro-4-bromoanilina | 520 |
| 64 |  <p>The structure is similar to the previous ones, but the benzamide group is N-methyl. The aniline ring is substituted with an amino group at the 4-position and a fluorine atom at the 3-position.</p> | 4-amino-3-fluoro-N-metilbenzamida | 499 |
| 65 |  <p>The structure is similar to the previous ones, but the aniline ring is substituted with fluorine atoms at the 2 and 4 positions.</p> | 2,4-difluoroanilina | 460 |

| EJ. N° | | | m/z (M+H) |
|--------|---|----------------------------|-----------|
| 66 |  <p>The structure shows a complex molecule with a central nitrogen atom bonded to a 4-methylthiazol-2-ylamine group. The nitrogen is also part of a larger ring system containing a benzimidazole-like core. The molecule has several amide and amine groups, and a methyl group on the thiazole ring.</p> | 4-metil-tiazol-2-ilamina | 445 |
| 67 |  <p>The structure is similar to the previous one, but the methyl group is attached to the 5-position of the thiazole ring.</p> | 5-metil-tiazol-2-ilamina | 445 |
| 68 |  <p>The structure is similar to the previous ones, but the thiazole ring is fused to a benzene ring, forming a benzotiazole system.</p> | Benzotiazol-2-ilamina | 481 |
| 69 |  <p>The structure is similar to the previous ones, but the thiazole ring is replaced by a 3-fluoropyridin-4-ylamine group.</p> | 3-fluoro-piridin-4-ilamina | 443 |
| 70 |  <p>The structure is similar to the previous ones, but the thiazole ring is replaced by a 2-chloro-6-fluoroaniline group.</p> | 2-cloro-6-fluoroanilina | 476 |

| EJ. N° | | | m/z (M+H) |
|--------|---|------------------------|-----------|
| 71 |  | 2-cloro-6-metilanilina | 472 |
| 72 |  | 2,4,6-tricloroanilina | 526 |

EJEMPLO 73

5 (S)-N-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-((S)-3-metil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida

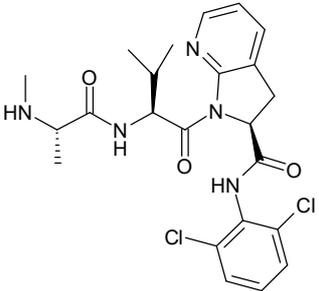
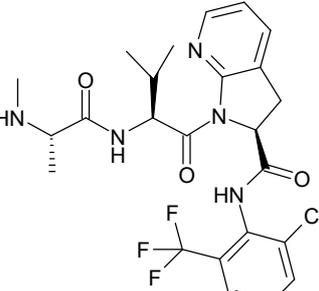


10 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó DMF (12,2 mg, 12,9 μ l, 167 μ mol, 1,5 Equiv.) con DCM (1 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de oxalilo (21,2 mg, 14,6 μ l, 167 μ mol, 1,5 Equiv.). Entonces se añadió piridina (13,2 mg, 13,5 μ l, 167 μ mol, 1,5 Equiv.) seguida de ácido (S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 8) (50 mg, 111 μ mol, 1,00 Equiv.) y se agitó la reacción durante 1 h. Se añadieron 2-fluoro-6-(trifluorometil)anilina (30,0 mg, 167 μ mol, 1,5 Equiv.) y N-metilmorfolina (18 μ l, 167 μ mol, 1,5 Equiv) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 40 %) para dar (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (20 mg).

20 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, Se combinó (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (20 mg, 32,8 μ mol, 1,00 Equiv.) con DCM (1,5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (500 μ l, 6,49 mmol, 198 Equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar (S)-N-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-((S)-3-metil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida como un sólido de color blanco (10 mg), m/z = 510.

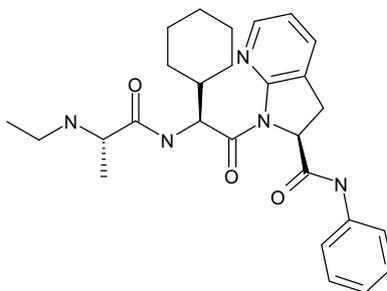
30 Los siguientes ejemplos en la Tabla 6 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 73 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 6

| EJ. N° | | Etapas 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|--------------------------------|-----------|
| 74 |  | 2,6-dicloroanilina | 492 |
| 75 |  | 2-cloro-6-trifluorometilnilina | 526 |

EJEMPLO 76

- 5 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

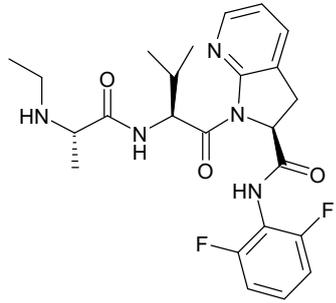
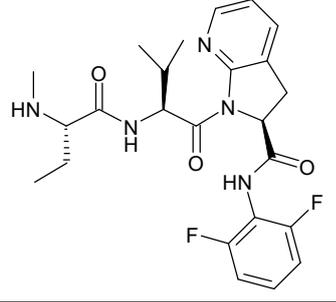
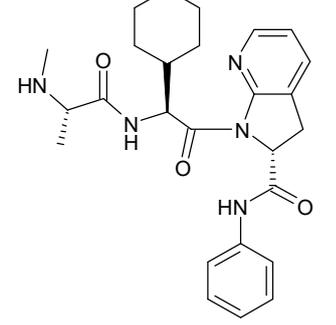
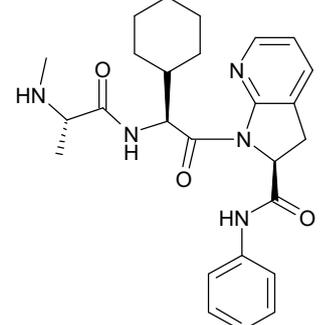
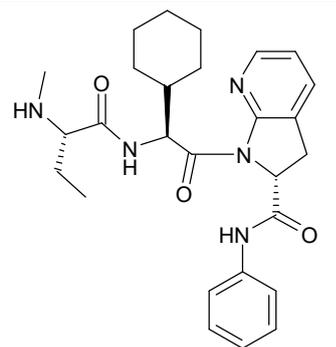


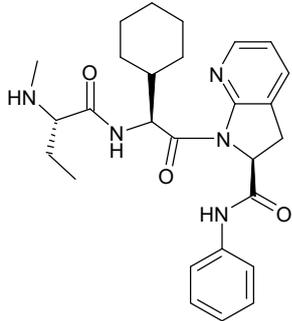
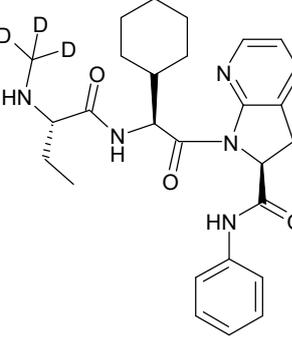
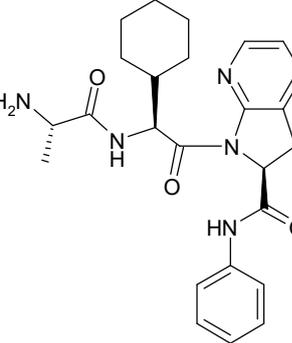
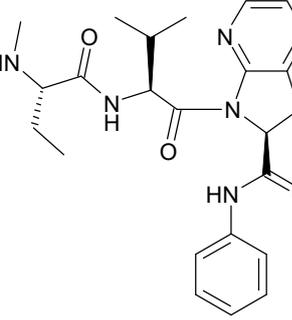
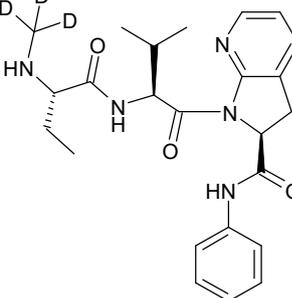
- 10 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron 1-((S)-2-amino-2-ciclohexilacetil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (Intermedio 3) (26 mg, 68,7 μmol , 1,00 Equiv.), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(etil)amino)propanoico (17,9 mg, 82,4 μmol , 1,2 Equiv.) y HATU (31,3 mg, 82,4 μmol , 1,2) con DMF (1,85 ml) para dar una solución incolora. Se añadió trietilamina (12 μl , 82,4 μmol , 1,2 Equiv.). La reacción se agitó a ta durante toda la noche y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc en hexanos del 10 % al 25 %) (33 mg).

- 15 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó (S)-1-((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-((S)-2-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etilamino)-1-oxopropan-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo (33 mg, 57,1 μmol , 1,00 Equiv.) con DCM (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 227 Equiv.). Después de 30 min, la mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (23 mg), m/z = 478 (M+H).

- 25 Los siguientes ejemplos en la Tabla 7 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 76 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 7

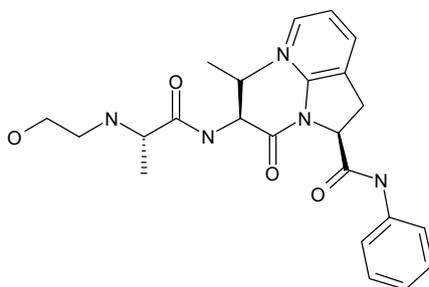
| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|--------------|---|-----------|
| 77 |  | Intermedio 6 | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)propanoico | 474 |
| 78 |  | Intermedio 6 | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)butanoico | 474 |
| 79 |  | Intermedio 4 | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico | 464 |
| 80 |  | Intermedio 3 | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico | 464 |
| 81 |  | Intermedio 4 | Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)butanoico | 478 |

| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|--------------|---|-----------|
| 82 |  | Intermedio 3 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil(metil)amino)butanoico | 478 |
| 83 |  | Intermedio 3 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil(d3-metil)amino)propanoico | 481 |
| 84 |  | Intermedio 3 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil-amino)propanoico | 450 |
| 85 |  | Intermedio 5 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil(metil)amino)butanoico | 438 |
| 86 |  | Intermedio 5 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil(d3-metil)amino)propanoico | 441 |

| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|--|--------------|---|-----------|
| 87 | | Intermedio 5 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil(etil)amino)propanoico | 438 |
| 88 | | Intermedio 5 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil(etil)amino)butanoico | 452 |

EJEMPLO 89

5 Fenilamida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilico



10 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron (S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida (58 mg, 171 μ mol, 1,00 Equiv.), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (38,9 mg, 206 μ mol, 1,2 Equiv.) y HATU (78,2 mg, 206 μ mol, 1,2) con DMF (3,98 ml) para dar una solución incolora. Se añadió trietilamina (30 μ l, 206 μ mol, 1,2 Equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 10 % al 50 %) (75 mg).

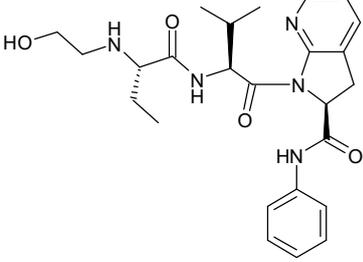
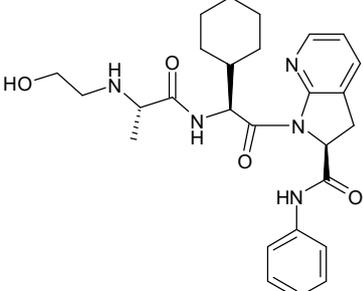
20 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó (S)-1-((S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)butan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (75 mg, 147 μ mol, 1,00 Equiv.) con DCM (6 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (1,9 ml, 24,9 mmol, 169 Equiv.). La reacción se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar (S)-1-((S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3-metilbutanoil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida (55 mg) que se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó (S)-1-((S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3-metilbutanoil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida (55 mg, 134 μ mol, 1,00 Equiv.) con MeOH (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió 1,4-dioxano-2,5-diol (8,87 mg, 73,9 μ mol, 0,55 Equiv.) seguido de ácido acético (8 μ l, 134 μ mol, 1,00 Equiv.) y cianoborohidruro de sodio (13 mg, 210 μ mol, 1,5 Equiv.). La reacción se agitó a ta durante 4 h y después se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 1 M. La mezcla de reacción se basificó con NaOH acuoso 0,1 M, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y

se concentró al vacío para dar fenilamida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (49 mg), $m/z = 454$.

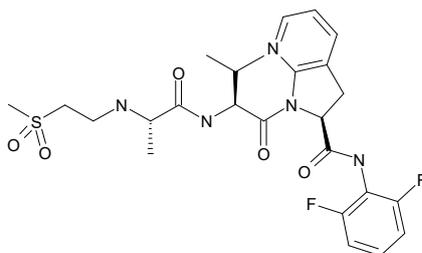
5 Los siguientes ejemplos en la Tabla 8 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 89 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 8

| EJ. Nº | | Etapa 1 | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|--|--------------|---|-----------|
| 90 |  | Intermedio 5 | Ácido (S)-2-(<i>terc</i> -butoxi-carbonil-amino)butanoico | 468 |
| 91 |  | Intermedio 3 | Ácido (S)-2-(<i>terc</i> -butoxi-carbonil-amino)propanoico | 494 |

EJEMPLO 92

10 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-metanosulfonil-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

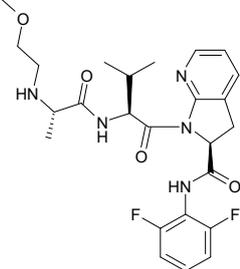


15 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron (S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-(2,6-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (Intermedio 6) (29 mg, 77,5 μmol , 1,00 Equiv.), ácido (S)-2-((benciloxycarbonil)(2-(metilsulfonil)etil)amino)propanoico (Intermedio 9) (30,6 mg, 93,0 μmol , 1,2 Equiv.), HATU (35,3 mg, 93,0 μmol , 1,2 Equiv.) y diisopropiletilamina (16 μl , 93,0 μmol , 1,2 Equiv.) con DMF (2 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 50 %) para dar (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de bencilo (33 mg).

25 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinaron (S)-1-((S)-1-((S)-2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(2-(metilsulfonil)etil)carbamato de bencilo (33 mg), 48,1 μmol , 1,00 Equiv.) y paladio sobre carbono al 10 % (5,12 mg, 4,81 μmol , 0,1 Equiv.) con MeOH (5 ml) para dar una suspensión de color negro que se agitó en atmósfera de nitrógeno (globo) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar (2,6-difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-metanosulfonil-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (18 mg), $m/z = 552$ (M+H).

El siguiente ejemplo en la Tabla 9 se preparó usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 92 con las modificaciones de reactivos indicadas.

Tabla 9

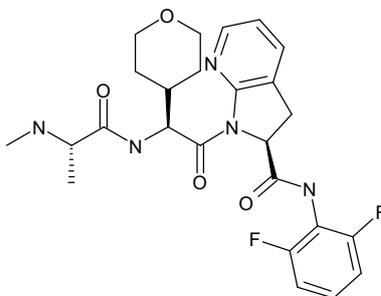
| EJ. N° | | Etapa 1 | m/z (M+H) |
|--------|---|---------------|-----------|
| 93 |  | Intermedio 10 | 504 |

5

EJEMPLO 94:

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-carboxílico

10



Etapa 1: A una suspensión de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de litio (589 mg, 2,18 mmol, 1,00 Equiv.) y 2,6-difluoroanilina (480 mg, 0,4 ml, 3,72 mmol, 1,71 Equiv.) en piridina (7 ml) (baño de hielo) se le añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (660 mg, 0,4 ml, 4,3 mmol, 1,97 Equiv.). Se retiró el baño de enfriamiento y la suspensión resultante de color amarillo/naranja se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, EtOAc en DCM/hexanos (1:1) del 0 % al 100 %). Después de concentrar las fracciones combinadas, el sólido de color blanquecino se trató con MeOH/éter al 5 % (~10 ml) para dar 2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido de color blanco (532 mg).

15

20

Etapa 2: A una solución de 2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 533 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol, 48,7 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar N-(2,6-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-carboxamida como un sólido de color blanquecino (0,15 g), m/z = 276 (M+H).

25

30

Etapa 3: A una solución de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (94,2 mg, 363 μ mol, 2 Equiv.) y diisopropiletamina (127 μ l, 727 μ mol, 4 Equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilfluoroformamidinio (115 mg, 436 μ mol, 2,4 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió N-(2,6-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (50 mg 182 μ mol, 1,00 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con KHSO₄ acuoso 0,1 M, NaOH acuoso 0,1 M y salmuera y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 50 %) para dar (1R)-2-(2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (48 mg) y (1S)-2-(2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (46 mg), m/z = 517 (M+H).

35

40

Etapa 4: A una solución de (1S)-2-(2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (46 mg, 89,1 μ mol, 1,00 Equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 146 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró

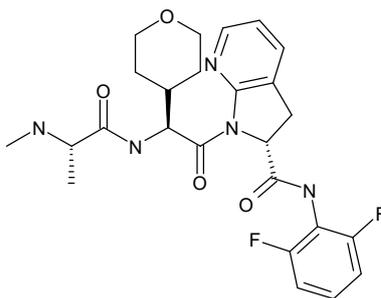
al vacío. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar producto (37 mg) que se usó directamente en la siguiente reacción.

5 Etapa 5: A una solución de 1-((S)-2-amino-2-(tetrahidropiran-4-il)acetil)-N-(2,6-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (37,1 mg, 88,9 μmol, 1,00 Equiv.), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico (27,1 mg, 133 μmol, 1,5 Equiv.) y diisopropil-etilamina (62 μl, 355 μmol, 4 Equiv.) en DMF se le añadió HATU (60,8 mg, 160 μmol, 1,8 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó entonces con NaOH acuoso 0,1 M y salmuera y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 100 %) para dar (2S)-1-((1S)-2-(2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (54 mg), m/z = 602 (M+H).

15 Etapa 6: A una solución de (2S)-1-((1S)-2-(2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)etilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (54 mg, 89,8 μmol, 1,00 Equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 145 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después se concentraron al vacío. El tratamiento del residuo con éter de dietilo/hexanos dio (2,6-difluoro-fenil)-amina del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidropiran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxílico como un sólido de color blanco (45 mg), m/z = 502 (M+H).

EJEMPLO 95:

25 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



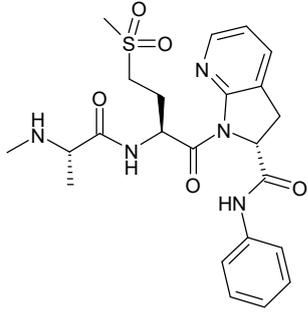
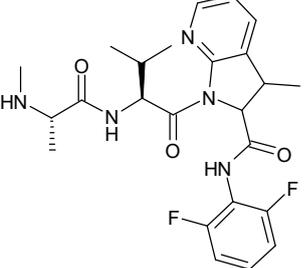
30 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 94 anterior con las siguientes modificaciones.

35 Las Etapas 4-6 se llevaron a cabo usando (1R)-2-(2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (48 mg) para dar (2,6-difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidropiran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (45 mg), m/z = 502 (M+H).

40 Los siguientes ejemplos en la Tabla 10 se prepararon usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 94 y 95 con las modificaciones de reactivos indicadas.

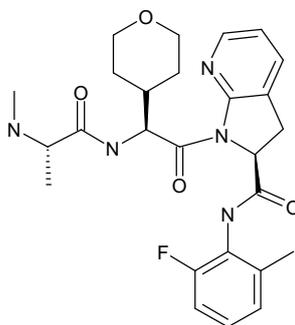
Tabla 10

| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 3 | m/z (M+H) |
|--------|--|---------|--|-----------|
| 96 | | anilina | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfonyl)butanoico | 488 |

| EJ. N° | | Etapa 1 | Etapa 3 | m/z (M+H) |
|--------|---|---------------|--|-----------|
| 97 |  | anilina | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfonyl)butanoico | 488 |
| 98 |  | Intermedio 11 | Ácido (S)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico | 474 |

Ejemplo 99

5 (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



10 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (270 mg, 1,04 mmol, 1,00 Equiv.) con DCM (10 ml) para dar una solución incolora. Se añadió diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,16 mmol, 4 Equiv.) seguida de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilfluoroformamidinio (824 mg, 3,12 mmol, 3 Equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se añadió 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (200 mg 1,04 mmol, 1,00 Equiv.). Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 30 %) para dar 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (220 mg), m/z = 434 (M+H).

20 Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó 1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (220 mg, 507 μmol, 1,00 Equiv.) con DCM (10 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol, 128 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después se concentró al vacío para dar 1-((S)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (140 mg), m/z = 334 (M+H).

30 Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinaron ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico (128 mg, 630 μmol, 1,5 Equiv.), 1-((S)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (140 mg, 420 μmol, 1,00 Equiv.) y HATU (240 mg, 630 μmol, 1,5 Equiv.) con DMF (6 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Se añadió diisopropiletilamina (110 μl, 630 μmol, 1,5 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante todo el fin de semana. La mezcla

de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la capa orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc en hexanos del 0 % al 40 %) para dar 1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (188 mg), m/z = 519 (M+H).

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó 1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de (S)-etilo (188 mg, 363 μmol, 1,00 Equiv.) con THF (3 ml) y etanol (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió LiOH acuoso 1 M (1,1 ml, 1,1 mmol, 3 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió KHSO₄ acuoso 0,1 M (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (135 mg), m/z = 491 (M+H).

Etapa 5: A una solución de ácido (S)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (60 mg, 122 μmol, 1,00 Equiv.) y diisopropiletilamina (64 μl, 367 μmol, 3 Equiv.) en DCM (1,8 ml) se le añadió cloruro difenilfosfínico (63,7 mg, 51 μl, 269 μmol, 2,2 Equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 2-fluoro-6-metilnilina (18,4 mg, 147 μmol, 1,2 Equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 d. La mezcla de reacción se vertió en KHSO₄ acuoso 0,1 M (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc en hexanos del 10 % al 50 %) para dar (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-fluoro-6-metilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (30 mg), m/z = 598 (M+H).

Etapa 6: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-fluoro-6-metilfenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 50,2 μmol, 1,00 Equiv.) con DCM (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (1 ml, 13,0 mmol, 259 Equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después se concentraron al vacío para dar (2-fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (13 mg), m/z = 498 (M+H).

Ejemplo 100

Ensayos bioquímicos

Ensayo TR-FRET para BIR2 y BIR3

La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la unión de los dominios BIR2 y/o BIR3 de la proteína XIAP a Péptido A (un péptido derivado de SMAC descrito más adelante) demuestra que el compuesto de ensayo actúa como un mimético de SMAC que da como resultado la reactivación de la vía apoptótica de una célula.

El péptido AVPIAQKSEK-(ε-biotina)-OH 1:2 TFA ("Péptido A") se identificó como un sustrato para el ensayo de TR-FRET explorando el dominio BIR2 y dominio BIR3 marcado con Histidina x 6 de XIAP frente a un conjunto de 29 péptidos sintetizados basándose en las secuencias comunicadas por Sweeny et al. (*Biochemistry*, 2006, 45, 14740-14748). Se marcaron los péptidos con los marcadores FITC o TAMRA y se determinaron los valores de K_d mediante un ensayo de polarización de fluorescencia. Se identificó la secuencia AVPIAQKSEK como óptima para su uso en un ensayo. La secuencia peptídica se derivó con biotina para proporcionar AVPIAQKSEK-(ε-biotina)-OH 1:2 TFA como sustrato para el ensayo TR-FRET.

La secuencia de la proteína XIAP se obtuvo de la base de datos de secuencias de proteínas SWISS-PROT y los dominios BIR2 y BIR3 se derivaron de esta. La secuencia del dominio BIR2 usado para el ensayo TR-FRET es MRHHHHHRDHFDALDRPSETHADYLLRTGQVVDISDTYPRNPAMYSEEARLKSQFNWPDYAHLPRELASAGLYYT GIGDQVQCFACGGKLNWEPGDRAWSEHRRHFNCFFVLGRNLNIRSE.

La secuencia del dominio BIR3 usada para el ensayo TR-FRET es MRHHHHHRSDAVSSDRNFPNSTNLPRNPSMADYEARIFTFGTWIYSVVK

EQLARAGFYALGEGDKVKCFHCGGLTDWKPSDEPWEQHAQWYPGCKYLLEQKGQEYINNIHLTHSLEECLVRTT.

Se mezclaron diez nanomolar de dominio BIR2 marcado con Histidina x 6, correspondiente a los aminoácidos 124-240 de XIAP, o de dominio BIR3, correspondiente a los aminoácidos 241-356 de XIAP, con 20 nM del péptido AVPIAQKSEK-(ε-biotina)-OH 1:2 TFA, en presencia de Tris-Cl 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, ditiotreitól (DTT) 1 mM y albúmina de suero bovino (BSA) 0,1 mg/ml. Después de una incubación de 45 min a 37 °C, se añadieron europio-

estreptavidina y anticuerpo anti-histidina conjugado con alofocianina a una concentración final de 1,5 nM y 15 nM, respectivamente. Las señales de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo (TR-FRET) se midieron 1 hora después a temperatura ambiente. La potencia de los compuestos de ensayo se evaluó a 10 concentraciones diluidas en serie. Se determinó el porcentaje de inhibición a cada concentración para generar un valor de CI_{50} para cada compuesto de ensayo.

5

Estos valores se listan a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11

| | Nombre sistemático | CI_{50} BIR2 | CI_{50} BIR3 |
|----|--|----------------|----------------|
| 1 | Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 1,044 | > 54,8 |
| 2 | (S)- <i>N</i> -[(S)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida | 3,879 | > 54,8 |
| 3 | (S)- <i>N</i> -[(S)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-butiramida | 4,032 | > 54,8 |
| 4 | Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 2,122 | > 54,8 |
| 5 | Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 1,856 | > 54,8 |
| 6 | Etilamida del ácido (R,S)-1-[(2S,3S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-pentanoil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 1,284 | > 54,8 |
| 7 | Etilamida del ácido (R,S)-1-[(2S,3S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-pentanoil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 1,033 | > 54,8 |
| 8 | Amida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,501 | > 54,8 |
| 9 | (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 12,69 | > 54,8 |
| 10 | (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0841 | 25,9 |
| 11 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0635 | > 54,8 |
| 12 | Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | > 54,8 | > 54,8 |
| 13 | O-tolilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | > 54,8 | > 54,8 |
| 14 | O-tolilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0335 | > 54,8 |
| 15 | Bencilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 1,803 | 45,94 |
| 16 | Bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,159 | 3,949 |
| 17 | 5-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,392 | 24,25 |
| 18 | Bifenil-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,108 | 37,63 |

| | Nombre sistemático | Cl ₅₀ BIR2 | Cl ₅₀ BIR3 |
|----|---|-----------------------|-----------------------|
| 19 | Naftalen-1-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0545 | 35,06 |
| 20 | (4-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 1,363 | > 54,8 |
| 21 | (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,275 | > 54,8 |
| 22 | (4-Fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,103 | > 54,8 |
| 23 | (3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,427 | > 54,8 |
| 24 | 4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,774 | 9,208 |
| 25 | (2-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0254 | > 54,8 |
| 26 | (2-Benzoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,061 | 52,34 |
| 27 | (2-Benzoil-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 2,112 | > 54,8 |
| 28 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0144 | > 54,8 |
| 29 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,421 | > 54,8 |
| 30 | (2-Fenoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,158 | 46,8 |
| 31 | (2-Fenoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 11,74 | > 54,8 |
| 32 | (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,00959 | > 54,8 |
| 33 | (2,6-Dimetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0449 | > 54,8 |
| 34 | (S)-N-((S)-1-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonil]-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida | 0,137 | > 54,8 |
| 35 | (S)-N-((S)-1-[(R)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonil]-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida | 37,73 | > 54,8 |
| 36 | (2-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0127 | > 54,8 |
| 37 | (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,323 | > 54,8 |
| 38 | (4-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,237 | > 54,8 |
| 39 | (3-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,226 | > 54,8 |

| | Nombre sistemático | Cl ₅₀ BIR2 | Cl ₅₀ BIR3 |
|----|--|-----------------------|-----------------------|
| 40 | (2-etil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,104 | > 54,8 |
| 41 | (4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,701 | > 54,8 |
| 42 | (4-Benzoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,847 | > 54,8 |
| 43 | (2,3-Dimetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0711 | > 54,8 |
| 44 | (2-Fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0038 | > 54,8 |
| 45 | (3,5-Dimetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,304 | > 54,8 |
| 46 | (2-Fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,00404 | > 54,8 |
| 47 | (2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,00429 | > 54,8 |
| 48 | (2-ciano-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0549 | > 54,8 |
| 49 | Metil éster del ácido 3-fluoro-4-(((S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)-amino)-benzoico | 0,102 | > 54,8 |
| 50 | (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0893 | > 54,8 |
| 51 | (2-Metanosulfonil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,828 | > 54,8 |
| 52 | (1-Fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,978 | 21,55 |
| 53 | (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,74 | > 54,8 |
| 54 | (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 4,733 | 47,37 |
| 55 | 5-Fluoro-2-metil-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,139 | 35,35 |
| 56 | Pirimidin-5-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 1,633 | > 54,8 |
| 57 | Naftalen-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,164 | > 54,8 |
| 58 | (4-Ciano-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,14 | > 54,8 |
| 59 | (2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0536 | > 54,8 |
| 60 | (2,3-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0382 | > 54,8 |

| | Nombre sistemático | Cl ₅₀ BIR2 | Cl ₅₀ BIR3 |
|----|--|-----------------------|-----------------------|
| 61 | (2,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0348 | > 54,8 |
| 62 | (4-Dimetilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0351 | > 54,8 |
| 63 | (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,032 | > 54,8 |
| 64 | (2-Fluoro-4-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0596 | > 54,8 |
| 65 | (2,4-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0351 | > 54,8 |
| 66 | (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,496 | > 54,8 |
| 67 | (5-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0926 | > 54,8 |
| 68 | Benzotiazol-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,288 | > 54,8 |
| 69 | (3-Fluoro-piridin-4-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,105 | > 54,8 |
| 70 | (2-Cloro-6-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0215 | > 54,8 |
| 71 | (2-Cloro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0192 | > 54,8 |
| 72 | (2,4,6-Tricloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0137 | > 54,8 |
| 73 | (2-Fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0691 | > 54,8 |
| 74 | (2,6-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0166 | > 54,8 |
| 75 | (2-Cloro-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0575 | > 54,8 |
| 76 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,353 | > 54,8 |
| 77 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0462 | > 54,8 |
| 78 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,0142 | > 54,8 |
| 79 | Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | > 54,8 | > 54,8 |
| 80 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 0,117 | > 54,8 |
| 81 | Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-carboxílico | 10,36 | > 54,8 |

| | Nombre sistemático | Cl ₅₀ BIR2 | Cl ₅₀ BIR3 |
|----|---|-----------------------|-----------------------|
| 82 | Fenilamida del ácido 1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,105 | > 54,8 |
| 83 | Fenilamida del ácido 1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(d3-metil)amino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0528 | > 54,8 |
| 84 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-2-ciclohexil-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | | |
| 85 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0691 | > 54,8 |
| 86 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-(d3-metil)amino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0656 | > 54,8 |
| 87 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,234 | > 54,8 |
| 88 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-butirilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,211 | > 54,8 |
| 89 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,266 | > 54,8 |
| 90 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-butirilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 1,608 | > 54,8 |
| 91 | Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,155 | > 54,8 |
| 92 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-metanosulfonil-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 2,57 | > 54,8 |
| 93 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(2-metoxi-etilamino)-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | | |
| 94 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,00979 | > 54,8 |
| 95 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,607 | > 54,8 |
| 96 | Fenilamida del ácido 1-[(S)-4-metanosulfonil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,108 | > 54,8 |
| 97 | Fenilamida del ácido 1-[(S)-4-metanosulfonil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 3,06 | > 54,8 |
| 98 | (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 3-metil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,017 | > 54,8 |
| 99 | (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico | 0,0116 | > 54,8 |

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

5

<120> Azaindolinás

<130> 31149 WO

ES 2 623 304 T3

<160> 3

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido de TR-FRET

<400> 1

15 Ala Val Pro Ile Ala Gln Lys Ser Glu Lys
 1 5 10

<210> 2
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido de TR-FRET

25 <400> 2

Met Arg His His His His His Arg Asp His Phe Ala Leu Asp Arg
 1 5 10 15

Pro Ser Glu Thr His Ala Asp Tyr Leu Leu Arg Thr Gly Gln Val Val
 20 25 30

Asp Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Pro Ala Met Tyr Ser Glu
 35 40 45

Glu Ala Arg Leu Lys Ser Phe Gln Asn Trp Pro Asp Tyr Ala His Leu
 50 55 60

Thr Pro Arg Glu Leu Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Tyr Thr Gly Ile Gly
 65 70 75 80

Asp Gln Val Gln Cys Phe Ala Cys Gly Gly Lys Leu Lys Asn Trp Glu
 85 90 95

Pro Gly Asp Arg Ala Trp Ser Glu His Arg Arg His Phe Pro Asn Cys
 100 105 110
 Phe Phe Val Leu Gly Arg Asn Leu Asn Ile Arg Ser Glu
 115 120 125

30 <210> 3
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido de TR-FRET

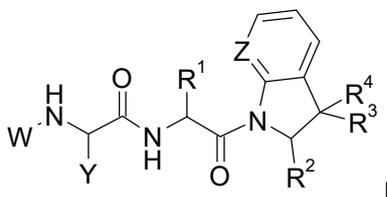
<400> 3

ES 2 623 304 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Arg | His | His | His | His | His | His | Arg | Ser | Asp | Ala | Val | Ser | Ser | Asp |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Arg | Asn | Phe | Pro | Asn | Ser | Thr | Asn | Leu | Pro | Arg | Asn | Pro | Ser | Met | Ala |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Asp | Tyr | Glu | Ala | Arg | Ile | Phe | Thr | Phe | Gly | Thr | Trp | Ile | Tyr | Ser | Val |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | | 45 | | |
| Asn | Lys | Glu | Gln | Leu | Ala | Arg | Ala | Gly | Phe | Tyr | Ala | Leu | Gly | Glu | Gly |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Asp | Lys | Val | Lys | Cys | Phe | His | Cys | Gly | Gly | Gly | Leu | Thr | Asp | Trp | Lys |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Pro | Ser | Glu | Asp | Pro | Trp | Glu | Gln | His | Ala | Lys | Trp | Tyr | Pro | Gly | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Lys | Tyr | Leu | Leu | Glu | Gln | Lys | Gly | Gln | Glu | Tyr | Ile | Asn | Asn | Ile | His |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Leu | Thr | His | Ser | Leu | Glu | Glu | Cys | Leu | Val | Arg | Thr | Thr | | | |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

en el que:

W se selecciona del grupo

10

- a) H,
- b) alquilo C_{1-6} que incluye opcionalmente 1-3 átomos de deuterio, y
- c) alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con SO_2R^5 y OR^5 ;

15

Y es alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con OR^5 ;

Z es N;

R^1 se selecciona del grupo

20

- a) alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con SO_2R^5 ,
- b) cicloalquilo C_{3-7} ,
- c) heterociclilo, y
- d) arilo;

25

R^2 se selecciona del grupo

30

- a) H
- b) $C(O)NHR^6$,
- c) heterociclilo, y
- d) heteroarilo;

R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo

35

- a) H, y
- b) alquilo C_{1-6} ;

R^5 se selecciona del grupo

40

- a) H,
- b) alquilo C_{1-6} ,
- c) NR^7R^8 , y
- d) arilo;

R^6 se selecciona del grupo

45

- a) H,
- b) arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^5 , halógeno, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^7R^8$, arilo, heterociclilo, $C(O)R^9$, SO_2R^5 , ciano y CF_3 ,
- c) alquilo C_{1-6} que puede estar opcionalmente sustituido con CF_3 , SO_2R^5 y arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y halógeno,
- d) heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^5 , halógeno, arilo y oxo, y
- e) heterociclilo;

50

R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente del grupo

55

- a) H,
- b) alquilo C_{1-6} , y
- c) arilo;

R⁹ se selecciona del grupo

- a) alquilo C₁₋₆, y
- b) arilo;

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que W es alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en particular, en el que W es metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 15 3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2 en el que Y es alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en particular, El compuesto de la reivindicación 4 en el que Y es metilo o etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en el que R² es C(O)NHR⁶, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R⁶ es arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁵, halógeno, C(O)OR⁵, C(O)NR⁷R⁸, arilo, heterociclilo, C(O)R⁹, SO₂R⁵, ciano y CF₃, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R⁶ es alquilo C₁₋₆ que puede estar opcionalmente sustituido con CF₃, SO₂R⁵, y arilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ y halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
8. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R⁶ es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁵, halógeno, arilo y oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 35 9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en el que R³ y R⁴ son H, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-18 en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 40 11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-18 en el que R⁵ es arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
12. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste en:
- 45 Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 45 Etilamida del ácido (R,S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 50 Etilamida del ácido (R,S)-1-[(2S,3S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-pentanoil]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Etilamida del ácido (R,S)-1-[(2S,3S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-pentanoil]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 50 Amida del ácido (R,S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 55 (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 60 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 60 O-tolilamida del ácido (R)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 65 O-tolilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

- (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2-Metanosulfonil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 5 (1-Fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 10 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 5-Fluoro-2-metil-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- Pirimidin-5-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 15 Naftalen-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (4-Ciano-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 20 (2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2,3-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 25 (4-Dimetilcarbamoil-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 30 (2-Fluoro-4-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2,4-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 35 (5-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- Benzotiazol-2-ilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 40 (3-Fluoro-piridin-4-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2-Cloro-6-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2-Cloro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 45 (2,4,6-Tricloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2-Fluoro-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2,6-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 50 (2-Cloro-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 55 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 60 Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;
- 65 Fenilamida del ácido 1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;

- Fenilamida del ácido 1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(d3-metil)amino-butirilamino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-2-ciclohexil-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 5 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-(d3-metil)amino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 10 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-propionilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-etilamino-butirilamino)-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino]-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 15 Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-butirilamino]-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-[(S)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionilamino]-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-metanosulfonil-etilamino)-propionilamino]-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 20 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-metoxi-etilamino)-propionilamino]-3-metil-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 25 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (R)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 1-[(S)-4-metanosulfonil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 1-[(S)-4-metanosulfonil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 30 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 3-metil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 35

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 seleccionado del grupo que consiste en:

- (S)-N-[(S)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metilamino-butiramida;
- 40 O-tolilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 45 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 50 (2-Fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 55 (2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 60 (2-Cloro-6-fluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2-Cloro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- 65 (2,4,6-Tricloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico;
- (2,6-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1H-

pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-butirilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;

5 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico;

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 3-metil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico; y

10 (2-Fluoro-6-metil-fenil)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

14. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como principio activo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.