

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 984**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 491/052** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/538** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012 PCT/US2012/046354**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13012649**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12814906 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2731436**

54 Título: **Derivados de ácido 2-(pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(t-butoxi)-acético como inhibidores de la replicación del VIH para el tratamiento del SIDA**

30 Prioridad:

**15.07.2011 US 201161508197 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.07.2017**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DE LA ROSA, MARTHA, ALICIA;  
JOHNS, BRIAN, ALVIN;  
SAMANO, VICENTE;  
VELTHUISEN, EMILE, JOHANN y  
WEATHERHEAD, JASON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 624 984 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

Derivados de ácido 2-(pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(t-butoxi)-acético como inhibidores de la replicación del VIH para el tratamiento del SIDA

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de azaindoles sustituidos, composiciones farmacéuticas, y su uso para (i) inhibir la replicación del VIH en un sujeto infectado con VIH, o (ii) tratar a un sujeto infectado con VIH.

### Antecedentes de la invención

10 El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) conduce a la contracción de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH continúa aumentando, y actualmente más de veinticinco millones de personas en todo el mundo sufren de este virus. En la actualidad, la supresión a largo plazo de la replicación viral con fármacos antirretrovirales es la única opción para tratar la infección por VIH-1. De hecho, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos ha aprobado veinticinco fármacos en seis diferentes clases de inhibidores, que se ha demostrado que aumentan en gran medida la supervivencia del paciente y la calidad de vida. Sin embargo, aún se requieren terapias adicionales debido a interacciones fármaco-fármaco indeseables; interacciones fármaco-alimento; no adherencia a la terapia; y resistencia al fármaco debido a la mutación de la enzima diana.

15 Actualmente, casi todos los pacientes VIH positivos se tratan con regímenes terapéuticos de las combinaciones de fármacos antirretrovirales denominados, terapia antirretroviral altamente activa ("HAART"). Sin embargo, las terapias HAART a menudo, son complejas porque una combinación de diferentes fármacos debe administrarse a menudo, diariamente al paciente para evitar la aparición rápida de variantes del VIH-1 resistentes a fármacos. A pesar del impacto positivo de HAART en la supervivencia del paciente, todavía puede ocurrir la resistencia a los medicamentos. La aparición de aislados de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos tiene graves consecuencias clínicas y debe suprimirse con un nuevo régimen de fármacos, conocida como terapia de rescate.

20 Las guías actuales recomiendan que la terapia de rescate incluya al menos dos, y preferentemente tres, fármacos completamente activos. Típicamente, las terapias de primera línea combinan tres a cuatro fármacos dirigidos a las enzimas virales transcriptasa inversa y proteasa. Una opción para la terapia de rescate es administrar diferentes combinaciones de fármacos de la misma clase mecánica que permanecen activos contra los aislamientos resistentes. Sin embargo, las opciones para este enfoque a menudo son limitadas, ya que las mutaciones resistentes frecuentemente confieren una amplia resistencia cruzada a diferentes fármacos de la misma clase. Recientemente han aparecido estrategias terapéuticas alternativas con el desarrollo de inhibidores de fusión, entrada e integrasa. Sin embargo, la resistencia a las tres nuevas clases de fármacos ya se ha informado tanto en el laboratorio como en los pacientes. El tratamiento exitoso y sostenido de pacientes infectados con VIH-1 con fármacos antirretrovirales requerirá, por lo tanto, el desarrollo continuo de fármacos nuevos y mejorados con nuevos objetivos y mecanismos de acción.

25 Por ejemplo, durante la última década se ha informado que los inhibidores del VIH dirigen la interacción proteína-proteína entre la integrasa del VIH-1 y el Factor de Crecimiento Derivado del Epitelio de la Lente/p75 ("LEDGF"). El LEDGF es un cofactor transcripcional celular de la integrasa del VIH-1 que promueve la integración viral del ADNc viral transcrita inversamente en el genoma de la célula huésped atando el complejo de preintegración a la cromatina. Debido a su papel crucial en los primeros pasos de la replicación del VIH, la interacción entre el LEDGF y la integrasa, representa otro objetivo atractivo para la terapia farmacológica del VIH.

30 El documento US2004/110785 describe los derivados de azaindoleoxoacetil piperazina, su actividad antiviral y su uso en el tratamiento del VIH y el SIDA.

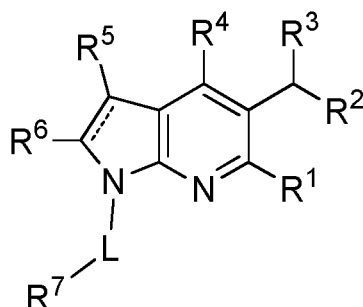
El documento US2006/100218 describe los compuestos de pirrolo[2,3-b]piridina que son ligandos de PDE4.

35 Christ y col. "Rational design of small-molecule inhibitors of LEDGF/p75-integrase interaction and HIV replication", Nature Chemical Biology, vol. 6, 2010, 442-448 describe los derivados del ácido 2-(quinolin-3-il)acético como inhibidores de LEDGF/p75-integrasa.

### Sumario de la invención

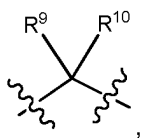
De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -C(O)NH-, -SO<sub>2</sub>-, metileno, etileno, y



- 5 en la que los grupos R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden opcionalmente unirse juntos para formar un anillo ciclopropilo;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);  
 R<sup>2</sup> es carboxilo;  
 R<sup>3</sup> es terc-butoxi;
- 10 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, dihidrobenzopirano, dihidrooxazina, naftalenilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidroindenilo, benzotiazolilo, ciclohexenilo, furanilo, pirazolilo y tetrahidropiridoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, trifluorometilo, metilsulfonilo, dimetilamida, ciclohexiloxi, acetilo y fluorometilo;
- 15 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxietoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, fluorofenilmetoxi, difluorofenilmetoxi, piridinilmetoxi, trifluorofenilmetoxi, fluoropiridinilmetoxi, metilpiridinilmetoxi, fenilo, dimetiloxazolilmetoxi, tiofenilmetoxi, fluoroetoxi, clorotiofenilmetoxi, metiltiofenilmetoxi, hidroxietoxi, dimetilaminoetoxi, difluorometoxi, pirrolidiniletoxi, morfoliniletoxi, carboxilmetoxi, dimetilsulfamoiloxi, trifluorometilo, metilsulfonilfenilmetoxi, clorofenilmetoxi, pirimidinilmetoxi, trifluorometoxifenilmetoxi, clorobromofenilamino, piperidinilo, piperidinilmetilo, dioxotiomorfolinilo, morfolinilo, morfolinilcarbonilo, etilamida, fluorofenilo, metoxifenilmetilo, metilpiridinilo, fenilmetilo, feniletilo, nitrilo, aminocarbonilo, aminometilo, morfolinilmetilo, bis(piridinilmetil)aminometilo, pentilpirazolilo, piridinilmetilaminometilo, acetamidometilo, etilureidometilo, piridinilo, carboxiformamidometilo, metilsulfonamidometilo, dimetilaminofenilo, dimetilaminosulfonilaminometilo, metilpirrolilo, metilpirazolilo, metilfuranilo, furanilo, dimetilpirazolilo, pirazolilo metoxipiridinilo y dimetilisoxazolilo, y en la que R<sup>7</sup> está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, triazolilo y butoxicarbonilo;
- 20 R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre -H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 y R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 La divulgación también proporciona intermedios sintéticos, procedimientos para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones de los mismos para sus usos terapéuticos.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un paciente mediada al menos en parte por un virus en la familia *retrovirus* de virus. En algunas realizaciones, la infección vírica está mediada por el virus del VIH.

En otro aspecto, una realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto infectado con VIH.

En otro aspecto más, una realización particular realización de la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la progresión de la infección por VIH en un sujeto en riesgo de infección con VIH. Esas y otras realizaciones se describen adicionalmente en el texto que sigue a continuación.

## 5 Descripción detallada de las realizaciones representativas

Como se usa en el presente documento a menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo, alifático, saturado, monovalente que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" se refiere a grupos alquilo que tienen de x a y átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales o ramificados, tales como metilo (CH<sub>3</sub>-), etilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), *n*-propilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropílico ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), *n*-butilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isobático ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-), *se*-butilo ((CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH-), *t*-butilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), *n*-ventilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y neopentilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-).

"Alquilideno" o "aquileno" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos, saturados, divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquileno (C<sub>u</sub>-v)" se refiere a grupos alquileno que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquilideno y alquileno incluyen grupos hidrocarbilo de cadena ramificada y lineal. Por ejemplo, la expresión "alquileno (C<sub>1-6</sub>) de cadena ramificada o lineal" se entiende que incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, metilmetileno, pentileno, y así sucesivamente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y en algunas realizaciones de 2 a 6 átomos de carbono o 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación vinílica (>C=C<). Por ejemplo, alquenilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) se refiere a grupos alquenilo que tienen de x a y átomos de carbono y se entiende que incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropileno, 1,3-butadienilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un triple enlace. El término "alquinilo" se entiende también que incluye aquellos grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) se entiende que incluye etinilo, propinilo, y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo en el que el alquilo se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi y *n*-pentoxi.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)- y heterocíclic-C(O)-. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH<sub>3</sub>C(O)-.

"Acilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>20</sup>C(O)alquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquenilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquinilo, -NR<sup>20</sup>C(O)arilo, -NR<sup>20</sup>C(O)heteroarilo y -NR<sup>20</sup>C(O)heterocíclico, en los que R<sup>20</sup> es hidrógeno o alquilo.

"Amino" se refiere al grupo -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en los que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquenilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y -SO<sub>2</sub>-heterocíclico y en el que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico. Cuando R<sup>21</sup> es hidrógeno y R<sup>22</sup> es alquilo, el grupo amino se denomina algunas veces en el presente documento como alquilamino. Cuando R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son alquilo, el grupo amino se denomina algunas veces en el presente documento como dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, significa que, ya sea R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, significa que ni R<sup>21</sup> ni R<sup>22</sup> son hidrógeno.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, en el que R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi, amino y acilamino, y en el que R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> están opcionalmente unidos con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico.

"Arilo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos en anillo y que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados (fusionados) múltiples (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para sistemas de anillo múltiples, que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, el término "Arilo" o "Ar" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronafaleno-2-ilo es un grupo arilo, ya que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos en anillo y que tiene un solo anillo o múltiples anillos, que incluyen sistemas de anillo fusionados, puenteados y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en anillo, el término "cicloalquilo" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-5-ilo). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo, tales

como ciclohexenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo que incluyen múltiples sistemas de anillos bicicloalquilo son biciclohexilo, biciclooctilo y similares. continuación se ilustran dos de tales estructuras de anillo múltiple de bicicloalquilo:

5



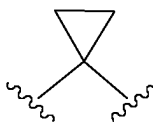
biciclohexilo y



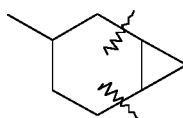
biciclohexilo.

"cicloalquilo (C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>)" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono.

- 10 "Espirocicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por sustitución de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común en una estructura de anillo cíclico o en un grupo alquileo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura en la que el grupo mostrado en el presente documento, unido a enlaces marcados con líneas onduladas se sustituye con un grupo espirocicloalquilo:



- 15 "Cicloalquilo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por la sustitución de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo cicloalquilo, como se ejemplifica por la siguiente estructura en la que el grupo cicloalquilo mostrado en el presente documento contiene enlaces marcados con líneas onduladas que están unidos a átomos de carbono que se sustituyen con un grupo cicloalquilo fusionado:



20

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

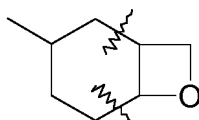
- 25 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, e incluye un solo anillo (por ejemplo imidazolilo) y sistemas de anillo múltiple (por ejemplo benzimidazol-2-ilo y benzimidazol-6-ilo). Para sistemas de anillo múltiples, que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay al menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo). En algunas realizaciones, el átomo o los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar el los restos de N-óxido (N→O), sulfínico o sulfónico. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo imidazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftilpiridilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, dihidroindolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quianazolilo, quinoxalilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo y ftalimidilo.

- 40 "Heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno e incluye anillo solo o sistemas de anillo múltiples, que incluyen sistemas de anillo fusionados, puenteados y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, los términos "heterocíclico", "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se aplican cuando hay al menos un

heteroátomo de anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilo y decahidroquinolin-6-ilo). En una realización, el átomo o átomos de nitrógeno, fósforo y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo, sulfonilo. Más específicamente el heterociclilo incluye, pero sin limitación, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (*por ejemplo*, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo, excluyendo el número de heteroátomos.

Ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolina, tiomorfolina (también denominada como tiamorfolina), piperidina, pirrolidina y tetrahydrofuranilo.

"Heterocíclico fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por la sustitución de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo cicloalquilo, como se ejemplifica por la siguiente estructura en la que el grupo cicloalquilo mostrado en el presente documento contiene enlaces marcados con líneas onduladas que están unidos a átomos de carbono que se sustituyen con un grupo heterocíclico fusionado:



"Compuesto", "compuestos", "entidad química" y "entidades químicas" como se usan en el presente documento, se refiere a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas divulgadas en el presente documento, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualquier forma de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, que incluyen los racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o compuestos.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada del nitrógeno, tal como N(O) {N<sup>+</sup>-O} y azufre, tales como S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización de la invención, alguno de los compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están enantioméricamente enriquecidos con un enantiómero en el que todos los carbonos quirales a los que se hace referencia están en una configuración. En general, la referencia a un compuesto o sal enantioméricamente enriquecido, significa que el enantiómero especificado comprenderá más del 50 % en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o sal. Cuando se dibuja un compuesto de Fórmula I o Tablas 1-2 para indicar sus enlaces estereoisómeros o un enantiómero específico, se entenderá por un experto en la materia que tal dibujo también enseña implícitamente la forma racémica y la estructura del compuesto en la que no hay enlaces estereoisómeros indicados en un dibujo de la estructura de dicho compuesto.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refieren a los compuestos, como se ha definido anteriormente, que están unidos a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto. En determinadas realizaciones, los disolventes son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para su administración a seres humanos en cantidades residuales. Los solvatos adecuados incluyen agua.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difiere en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo unido a un anillo-NH-resto y un anillo=N-anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

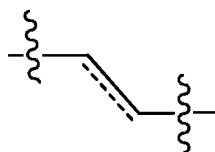
El término 'atropisómero' se refiere a un estereoisómero resultante de un eje de asimetría. Esto puede resultar de una rotación restringida alrededor de un solo enlace donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta para permitir la diferenciación de las especies isoméricas hasta e incluyendo el aislamiento completo de un diastereómero estable o de una especie enantiomérica no interconversión. Un experto en la materia reconocerá que al instalar un R<sup>x</sup> no simétrico en el núcleo, es posible la formación de atropisómeros. Además, una vez que se instala un segundo centro quiral en una molécula dada que contiene un atropisómero, los dos elementos quirales tomados juntos pueden crear especies estereoquímicas diastereoméricas y enantioméricas. Dependiendo de la sustitución sobre el eje Cx, la interconversión entre los atropisómeros puede o no ser posible y puede depender de la temperatura. En

- algunos casos, los atropisómeros pueden interconectarse rápidamente a temperatura ambiente y no resolverse en condiciones ambientales. Otras situaciones pueden permitir la resolución y el aislamiento, pero la interconversión puede ocurrir durante un período de segundos a horas o incluso días o meses, de tal manera que la pureza óptica se degrada de forma mensurable a lo largo del tiempo. Sin embargo, otras especies pueden estar completamente restringidas de la interconversión bajo condiciones ambientales y/o elevadas, de manera que la resolución y el aislamiento son posibles y producen especies estables. Cuando se conocen, los atropisómeros resueltos se nombran usando la nomenclatura helicoidal. Para esta designación, solo se consideran los dos ligandos de mayor prioridad en frente y detrás del eje. Cuando la prioridad de giro desde el ligando delantero 1 al ligando trasero 1 está en el sentido de las agujas del reloj, la configuración es *P*, si en sentido antihorario es *M*.
- 5
- 10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidas en la materia e incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales adecuadas incluyen las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.
- 15

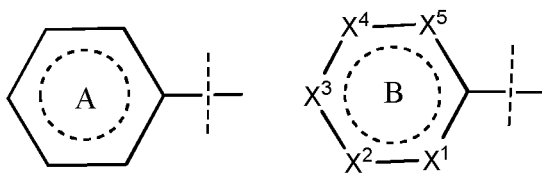
"Paciente" o "sujeto" se refiere a mamíferos e incluye seres humanos y mamíferos no humanos.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) prevenir que se produzca la enfermedad en un paciente que tiene predisposición a o que aún no muestra síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o causar la regresión de la enfermedad.

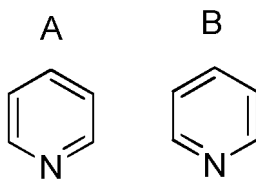
- 20 Siempre que aparecen líneas discontinuas adyacentes a los enlaces simples indicados por líneas continuas, entonces la línea discontinua representa un doble enlace opcional en esa posición. Del mismo modo, donde quiera que aparecen círculos discontinuos dentro de estructuras de anillo denotadas por líneas sólidas o círculos sólidos, entonces los círculos discontinuos representan de uno a tres enlaces dobles opcionales dispuestos según su valencia apropiada teniendo en cuenta si el anillo tiene sustituciones opcionales alrededor del anillo como será conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, la línea discontinua en la estructura de abajo podría indicar un doble enlace en esa posición o un enlace sencillo en esa posición:
- 25



- De forma análoga, el anillo A a continuación podría ser un anillo ciclohexilo sin dobles enlaces o también podría ser un anillo fenilo que tiene tres dobles enlaces dispuestos en cualquier posición que aún representa la valencia apropiada para un anillo fenilo. Del mismo modo, En el anillo B a continuación, cualquiera de X<sup>1</sup>-X<sup>5</sup> podría seleccionarse entre: C, CH o CH<sub>2</sub>, N o NH, y el círculo discontinuo significa que el anillo B podría ser un anillo de ciclohexilo o fenilo o un heterociclo que contiene N sin dobles enlaces o un anillo de heteroarilo que contiene N con uno a tres dobles enlaces dispuestos en cualquier posición que aún representa la valencia apropiada:
- 30



- 35 Cuando se dibujan compuestos específicos o fórmulas genéricas que tienen anillos aromáticos, tales como anillo arilo o heteroarilo, entonces comprenderá por uno de los todavía en la técnica que la ubicación aromática particular de cualquier doble enlace es una mezcla de posiciones equivalentes incluso si son estiradas en diferentes lugares desde el compuesto al compuesto o de la fórmula a la fórmula. Por ejemplo, en los dos anillos de piridina (A y B) a continuación, los dobles enlaces se dibujan en diferentes localizaciones, sin embargo, se sabe que son la misma estructura y compuesto:
- 40



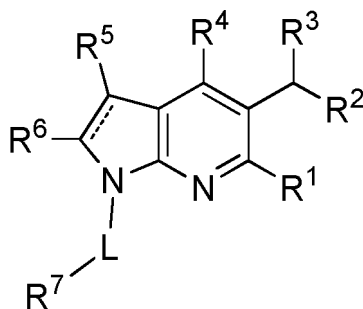
A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que se definen explícitamente en el presente documento nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguido de la funcionalidad adyacente hacia

el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-. En un término, tal como "-C(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>", debe entenderse que los dos grupos R<sup>x</sup> pueden ser iguales, o pueden ser diferentes si R<sup>x</sup> se define como que tienen más de una identidad posible. Además, se dibujan determinados sustituyentes como -R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que "-" indica un enlace adyacente a la molécula parental y R<sup>y</sup> es la porción terminal de la funcionalidad.

De forma análoga, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución no admisibles son bien conocidos por los expertos en la materia.

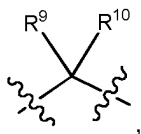
De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -C(O)NH-, -SO<sub>2</sub>-, metileno, etileno, y



en la que los grupos R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden opcionalmente unirse juntos para formar un anillo ciclopropilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>2</sup> es carboxilo;

R<sup>3</sup> es terc-butoxi;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, dihidrobenzopiraniilo, dihidrooxazina, naftalenilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidroindenilo, benzotiazolilo, ciclohexenilo, furanilo, pirazolilo y tetrahidropiridoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, trifluorometilo, metilsulfonilo, dimetilamida, ciclohexiloxi, acetilo y fluorometilo;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxietoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, fluorofenilmetoxi, difluorofenilmetoxi, piridinilmetoxi, trifluorofenilmetoxi, fluoropiridinilmetoxi, metilpiridinilmetoxi, fenilo, dimetiloxazolilmetoxi, tiofenilmetoxi, fluoroetoxi, clorotiofenilmetoxi, metiltiofenilmetoxi, hidroxietoxi, dimetilaminoetoxi, difluorometoxi, pirrolidiniletoxi, morfoliniletoxi, carboxilmetoxi, dimetilsulfamiloiloxi, trifluorometilo, metilsulfonilfenilmetoxi, clorofenilmetoxi, pirimidinilmetoxi, trifluorometoxifenilmetoxi, clorobromofenilamino, piperidinilo, piperidinilmetilo, dioxotiomorfolinilo, morfolinilo, morfolinilcarbonilo, etilamida, fluorofenilo, metoxifenilmetilo, metilpiridinilo, fenilmetilo, feniletilo, nitrilo, aminocarbonilo, aminometilo, morfolinilmetilo, bis(piridinilmetil)aminometilo, pentilpirazolilo, piridinilmetilaminometilo, acetamidometilo, etilureidometilo, piridinilo, carboxiformamidometilo, metilsulfonamidometilo, dimetilaminofenilo, dimetilaminosulfonilaminometilo, metilpirrolilo, metilpirazolilo, metilfuranilo, furanilo, dimetilpirazolilo, pirazolilo metoxipiridinilo y dimetilisoxazolilo, y en la que R<sup>7</sup> está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, triazolilo y butoxicarbonilo;

R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre -H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

y R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, metileno y etileno.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que L es un enlace.



- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que L es metileno.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, y ciclopropilo.
- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en el que R<sup>1</sup> es metilo.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se selecciona entre fenilo o dihidrooxazina.
- 10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es dihidrooxazina.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es fenilo.
- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometoxi, trifluorometilo y acetilo.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con uno a dos grupos seleccionados entre metilo, flúor, cloro.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con uno a dos grupos seleccionados entre metilo y flúor.
- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con uno a dos grupos metilo.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con un grupo metilo.
- 25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con uno a dos grupos flúor.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con uno a dos grupos cloro.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> se sustituye con uno a dos grupos metoxi.
- 30 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en - H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxietoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, fluorofenilmetoxi, difluorofenilmetoxi, piridinilmetoxi, trifluorofenilmetoxi, fluoropiridinilmetoxi, metilpiridinilmetoxi, fenilo, dimetiloxazolilmetoxi, tiofenilmetoxi, fluoroetoxi, clorotiofenilmetoxi, metiltiofenilmetoxi, hidroxietoxi, dimetilaminoetoxi, difluorometoxi, pirrolidiniletoxi, morfoliniletoxi, carboxilmetoxi, dimetilsulfamoiloxi, trifluorometilo, metilsulfonilfenilmetoxi, clorofenilmetoxi, pirimidinilmetoxi, trifluorometoxifenilmetoxi, clorobromofenilamino, piperidinilo, piperidinilmetilo, dioxiomorfolinilo, morfolinilo, morfolinilcarbonilo, etilamida, fluorofenilo, metoxifenilmetilo, metilpiridinilo, fenilmetilo, feniletilo, nitrilo, aminocarbonilo, aminometilo, morfolinilmetilo, bis(piridinilmetil)aminometilo, pentilpirazolilo, piridinilmetilaminometilo, acetamidometilo, etilureidometilo, piridinilo, carboxiformamidometilo, metilsulfonamidometilo, dimetilaminofenilo, dimetilaminosulfonilaminometilo, metilpirrolilo, metilpirazolilo, metilfuranilo, furanilo, dimetilpirazolilo, pirazolilo metoxipiridinilo y dimetilisoxazolilo.
- 35 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>7</sup> se sustituye con cero a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- 40 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>7</sup> es fenilo.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>7</sup> se sustituye con uno a tres grupos flúor.
- 45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>7</sup> se sustituye por dos grupos flúor.
- 50

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en el que R<sup>9</sup> es metilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>9</sup> es -H.

- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en metilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 10 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético,  
 30 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) acético,  
 35 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético,  
 55 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 60 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(6-cloro-2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,6-diclorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

- ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(5-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 5 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(ciclohexilmetil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[1-ciclohexil-6-metil-4-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-neopentil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 30 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 35 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(4-clorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(P)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 55 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 60 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 65 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

- ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 5 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(7-fluorocroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido (S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 30 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 35 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-(4,5-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-2,3-dihidro-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-cyodopropil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-ciclopropil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizin-3-il)acético,  
 40 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-3,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(terc-butil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético y  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

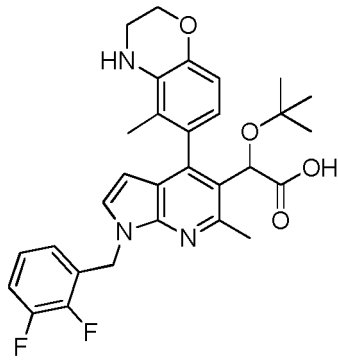
y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 50 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Tabla 1 o la Tabla 2, en la que el compuesto está en su forma racémica y no como isómero individual.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, en la que el compuesto está en la forma de una sal.

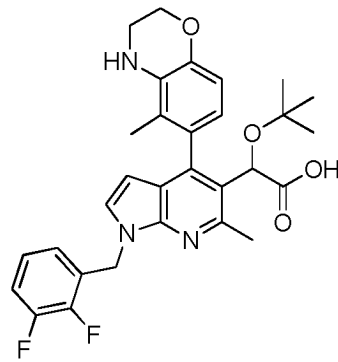
- 55 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, en la que el compuesto está en la forma de una sal del ácido trifluoroacético.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



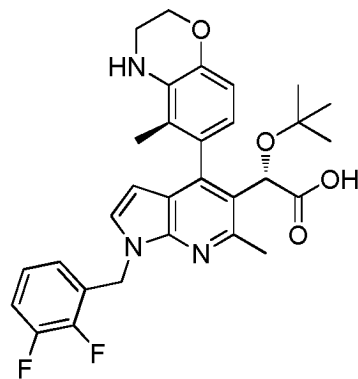
y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



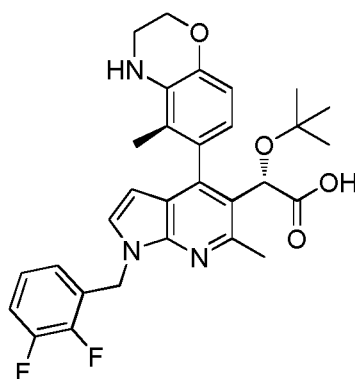
5 en la que el compuesto está en la forma de una sal del ácido trifluoroacético.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en la que el compuesto está en la forma de una sal del ácido trifluoroacético.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, en las que el compuesto está en la forma de una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia *retrovirus* de virus.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia *retrovirus* de virus, en la que dicho virus es un virus VIH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia *retrovirus* de virus, en la que En el que dicho virus es un virus de VIH y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos frente a un virus de VIH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en la Fórmula I, o cualquiera de las Tablas 1 o 2, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia *retrovirus* de virus, en la que dicho virus es un virus de VIH y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos frente a un virus de VIH, en el que dicho agente activo contra el virus VIH se selecciona del grupo que consiste en inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; inhibidores de la proteasa; entrada, inhibidores de unión y de fusión; inhibidores de la integrasa; inhibidores de la maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.

Tales compuestos de la invención pueden presentarse en particular, en formas geométricas o estereoisoméricas. La invención contempla todos tales compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), atropisómeros (P) y (M), diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidas, que se encuentran dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétrico adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, y se pretenden incluir sus formas racémicas en esta invención.

Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos y los isómeros *d* e *l* pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por derivatización con un auxiliar quiral, en la que la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, en los casos donde la molécula contiene un grupo funcional básico, al como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tales como un grupo carboxilo, las sales diastereoméricas pueden formarse con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de resolución de los diastereómeros formados de este modo, mediante cristalización fraccional o medios cromatográficos conocidos en la técnica y la posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereoisómeros se realiza frecuentemente usando cromatografía empleando la cromatografía quiral, fases estacionarias, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente

farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la Fórmula I.

5 En una realización, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es una formulación adaptada para administración parenteral. En otra realización, la formulación es una formulación parenteral de acción prolongada. En una realización adicional, la formulación es una formulación de nano partículas.

10 Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención y cualquier otro agente o agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede suceder de manera simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención y las sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con otros agentes de tratamiento pueden estar en combinación por administración concomitantemente en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en la que se administra primero un agente de tratamiento y el otro segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente. Las cantidades del compuesto o compuestos de la Fórmula I o sales de los mismos y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

20 Como tal, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento del VIH.

Ejemplos de tales agentes incluyen:

25 Inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares;  
inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (que incluyen un agente que tiene actividad antioxidación, tal como immunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz,  
 30 inhibidores de la proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares;  
entrada, res de unión y de fusión, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix y agentes similares;  
 35 inhibidores de la integrasa, tales como raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744 y agentes similares;  
inhibidores de la maduración, tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; y  
inhibidores de CXCR4 y/o CCR5, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427.857), TAK449, así como los divulgados en los documentos WO 02/74769,  
 40 PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/39619, PCT/US03/39618, PCT/US03/39740 y PCT/US03/39732, y agentes similares.

45 El ámbito de las combinaciones de compuestos de esta invención con agentes VIH no se limita a los mencionados anteriormente, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del VIH. Tal como se observa, en tales combinaciones los compuestos de la presente invención y otros agentes del VIH pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, un agente puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración de otro agente o agentes.

La presente invención puede usarse en combinación con uno o más agentes útiles como potenciadores farmacológicos así como con o sin compuestos adicionales para la prevención o tratamiento del VIH. Ejemplos de tales potenciadores farmacológicos (o refuerzos farmacocinéticos) incluyen, pero sin limitación, ritonavir, GS-9350 y SPI-452.

50 Ritonavir es ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-methyletil)-1-1[2-(1-metiletil)-4-thiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-óico, 5-tiazolilmetil éster, [5S-(5S\*,8R\*,10R\*,11R\*)] y está disponible de Abbott Laboratories de Abbott park, Illinois, como Norvir. Ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH indicado con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH. El ritonavir también inhibe el metabolismo del fármaco mediado por P450, así como el sistema de transporte de células de la P-glicoproteína (Pgp), dando lugar de  
 55 este modo a concentraciones aumentadas de compuesto activo dentro del organismo.

GS-9350 es un compuesto que está siendo desarrollado por Gilead Sciences de Foster City California como un potenciador farmacológico.

SPI-452 es un compuesto que está siendo desarrollado por Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Maryland,

como un potenciador farmacológico.

5 En una realización de la presente invención, un compuesto de la Fórmula I se usa en combinación con ritonavir. En una realización, la combinación es una combinación oral de dosis fija. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se formula como una inyección parenteral de acción prolongada y el ritonavir se formula como una composición oral. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la Fórmula I formulado como una inyección parenteral de acción prolongada y ritonavir formulado como una composición oral. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se formula como una inyección parenteral de acción prolongada y el ritonavir se formula como una composición inyectable. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la Fórmula I formulado como una inyección parenteral de acción prolongada y ritonavir formulado como una composición inyectable.

10 En otra realización de la presente invención, un compuesto de la Fórmula I se usa en combinación con GS-9350. En una realización, la combinación es una combinación oral de dosis fija. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se formula como una inyección parenteral de acción prolongada y el GS-9350 se formula como una composición oral. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la Fórmula I formulado como una inyección parenteral de acción prolongada y GS-9350 formulado como una composición oral. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se formula como una inyección parenteral de acción prolongada y el GS-9350 se formula como una composición inyectable. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la Fórmula I formulado como una inyección parenteral de acción prolongada y GS-9350 formulado como una composición inyectable.

20 En una realización de la presente invención, un compuesto de la Fórmula I se usa en combinación con SPI-452. En una realización, la combinación es una combinación oral de dosis fija. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se formula como una inyección parenteral de acción prolongada y el SPI-452 se formula como una composición oral. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la Fórmula I formulado como una inyección parenteral de acción prolongada y SPI-452 formulado como una composición oral. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se formula como una inyección parenteral de acción prolongada y el SPI-452 se formula como una composición inyectable. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la Fórmula I formulado como una inyección parenteral de acción prolongada y SPI-452 formulado como una composición inyectable.

25 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplea en combinación con las entidades químicas descritas en el presente documento, puede usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como lo contrario, no determinada por un experto ordinario en la materia.

30 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia de los retrovirus de los virus.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia de los retrovirus de virus, en la que dicho virus es un virus VIH.

35 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I y uno o más agentes activos contra un virus de VIH para su uso en el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia de los retrovirus de los virus.

40 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I y uno o más agentes activos contra un virus de VIH para su uso en el tratamiento de una infección viral en un mamífero mediada al menos en parte por un virus en la familia de los retrovirus de virus, en el que dicho agente activo contra el virus del VIH se selecciona de nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; inhibidores de la proteasa; entrada, inhibidores de unión y de fusión; inhibidores de la integrasa; inhibidores de la maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.

En realizaciones adicionales, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se escoge entre los compuestos mostrados en la Tabla 1.

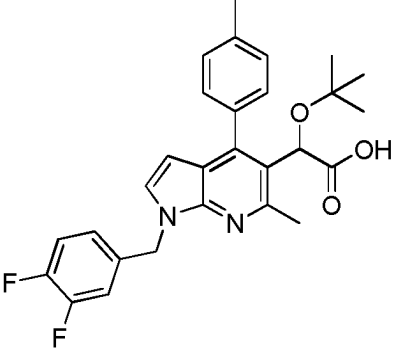
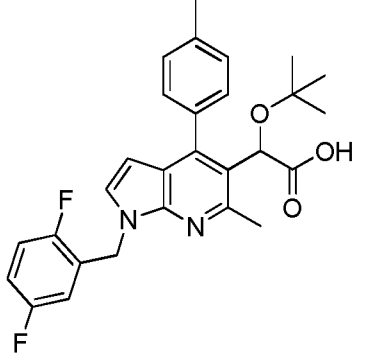
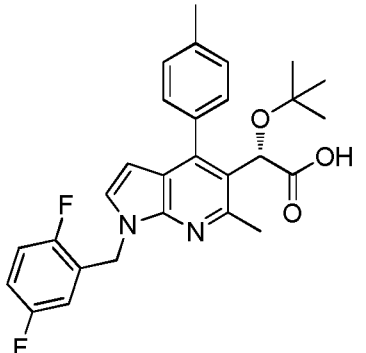
45



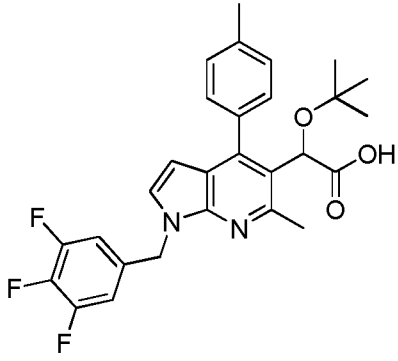
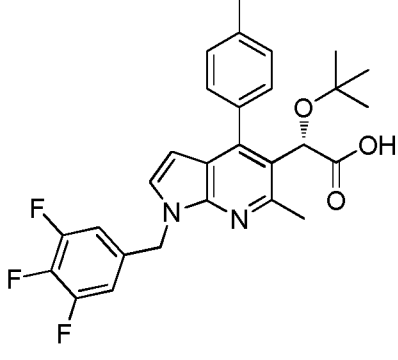
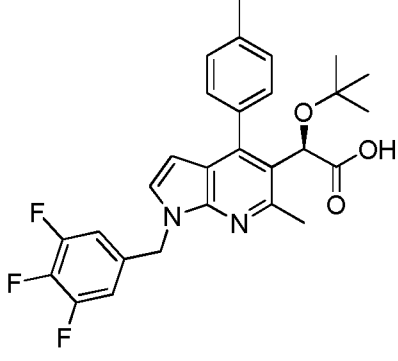
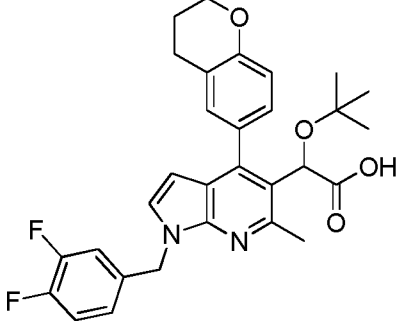
Tabla 1

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
1		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
2		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
3		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
4		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

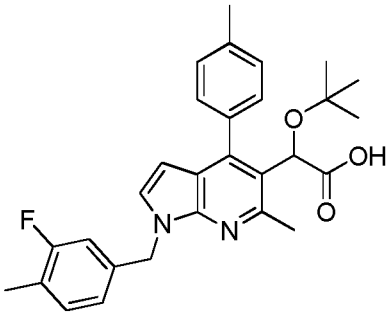
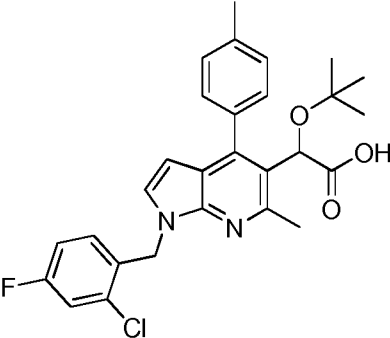
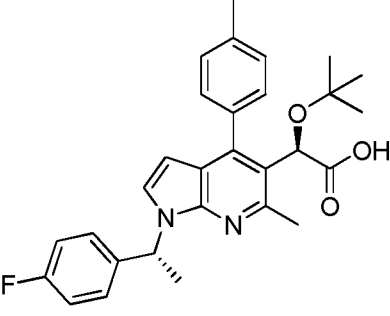
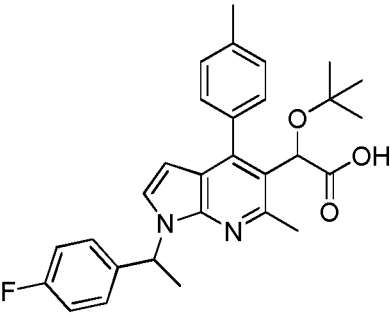
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
5		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
6		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
7		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

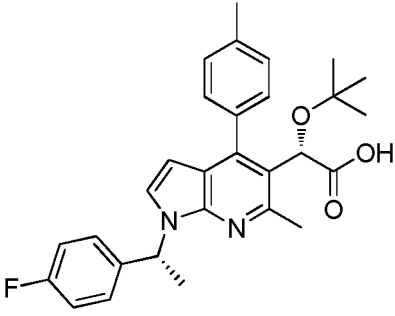
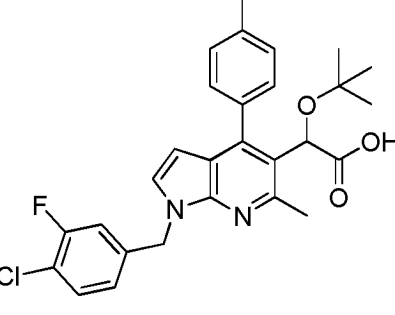
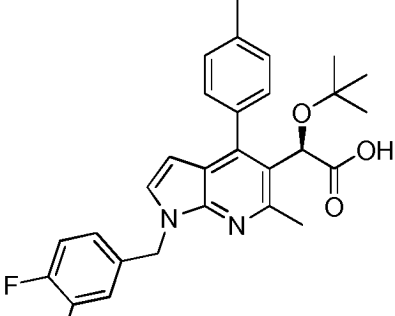
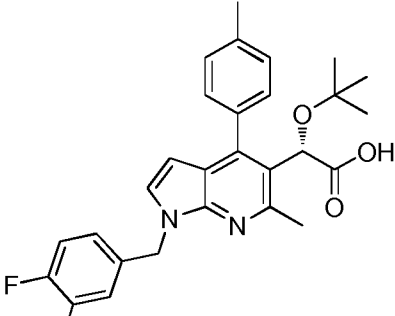
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
8		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
9		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
10		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
11		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

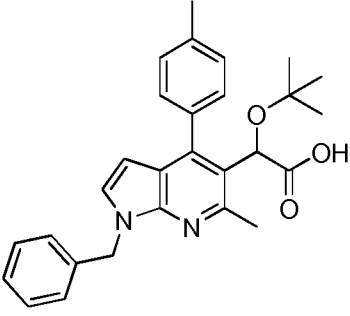
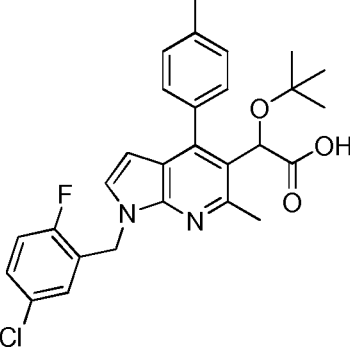
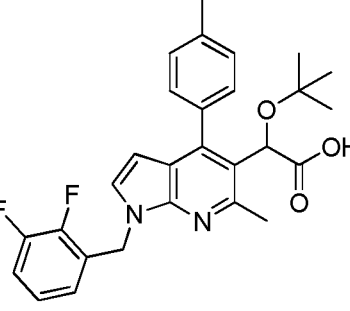
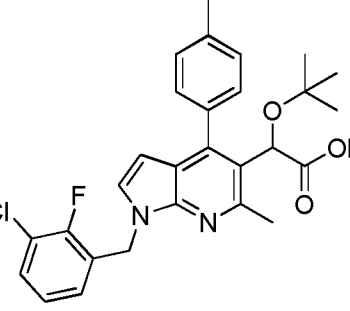
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
12		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
13		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
14		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
14.5		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

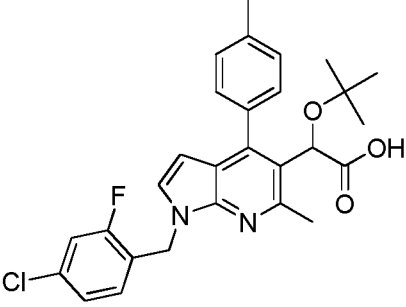
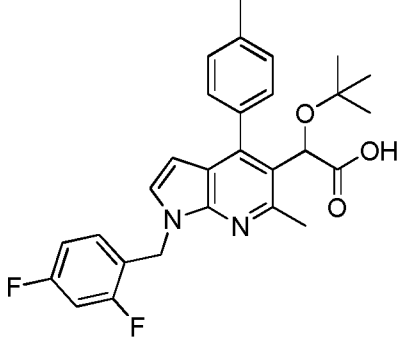
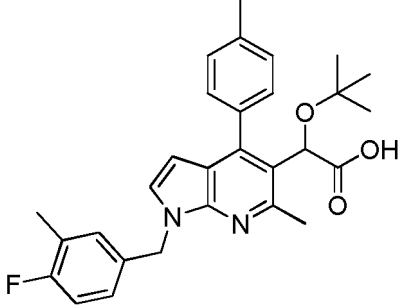
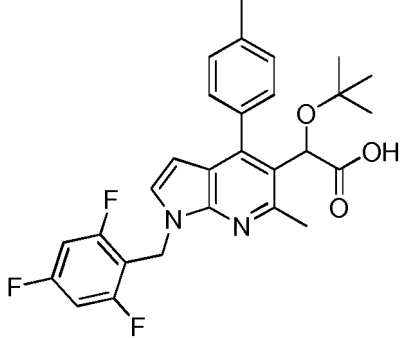
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
15		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
16		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
17		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
18		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético

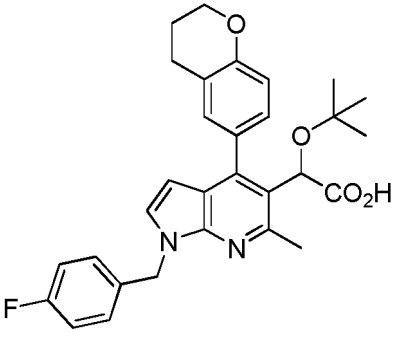
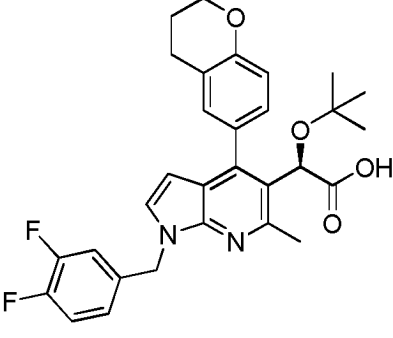
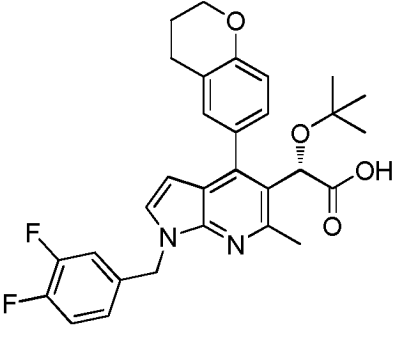
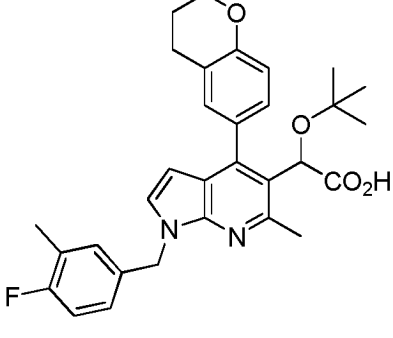
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
19		ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético
20		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
21		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
22		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

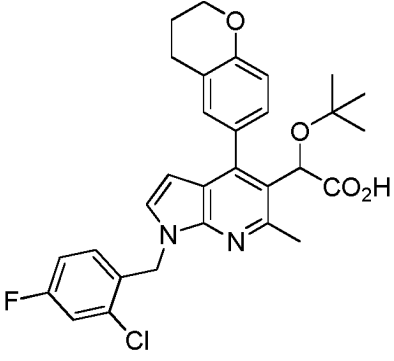
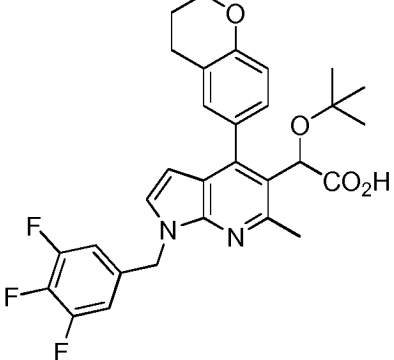
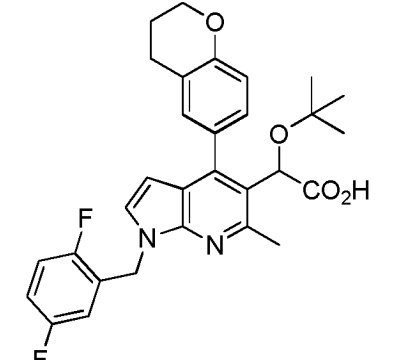
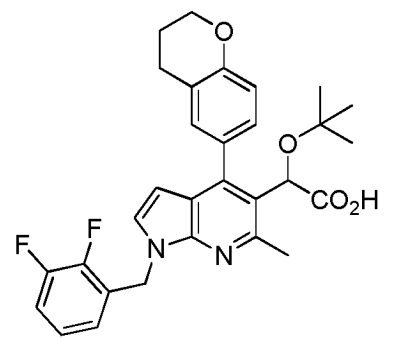
Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
23		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
24		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
25		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
26		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

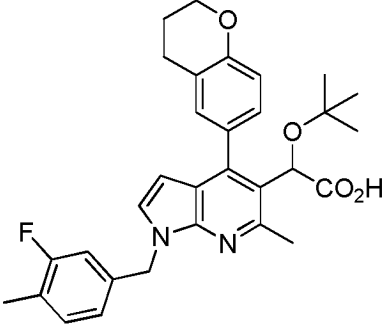
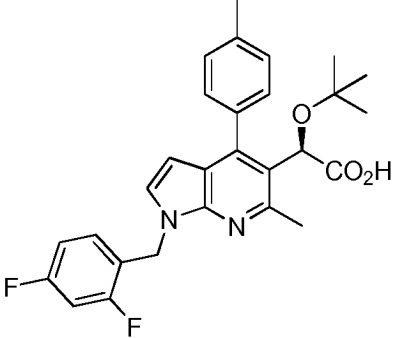
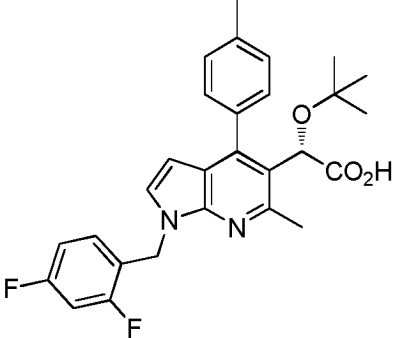
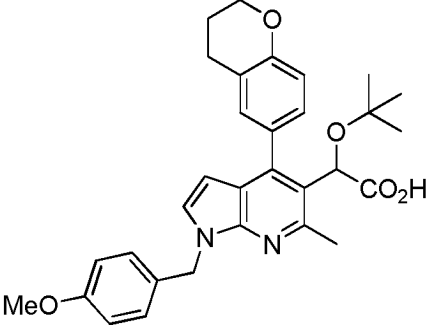
Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
27		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
28		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
29		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
30		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



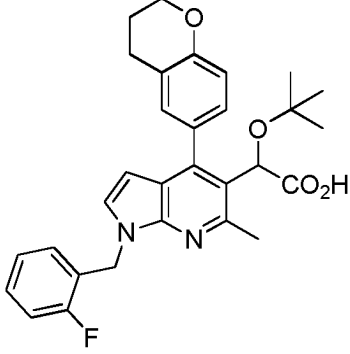
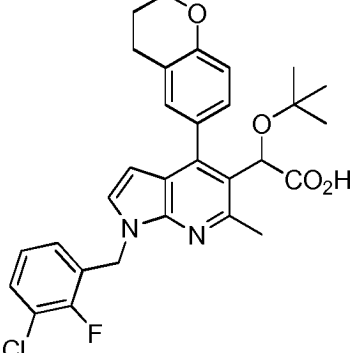
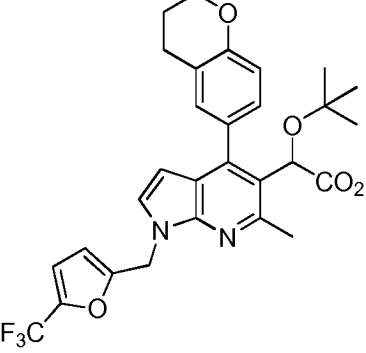
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
31		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
32		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,4,5-trifluorobencil)-1-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
33		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
34		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético

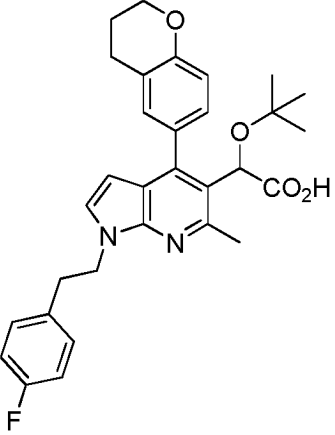
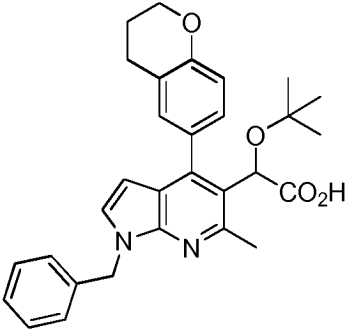
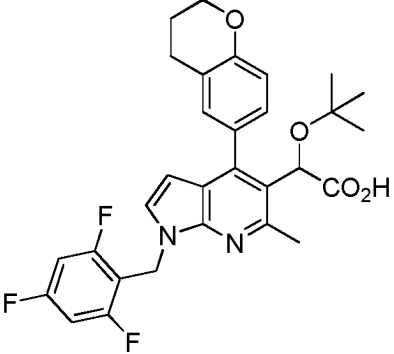
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
35		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
36		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
37		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
38		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
39		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético
40		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético
41		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

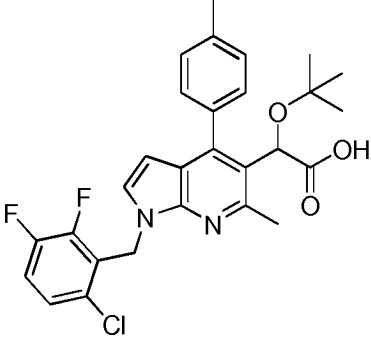
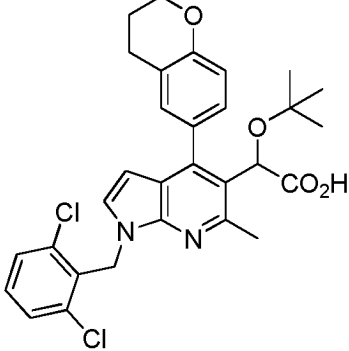
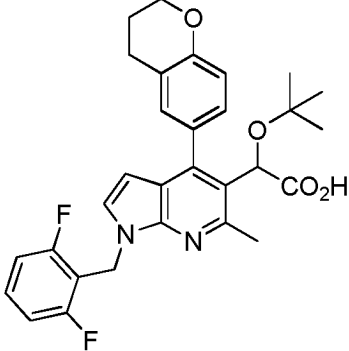
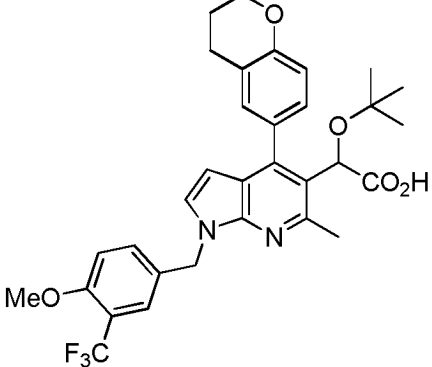
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
42		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
43		ácido 2-(1-bencil-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético
44		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético

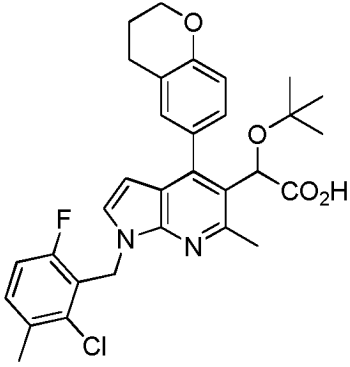
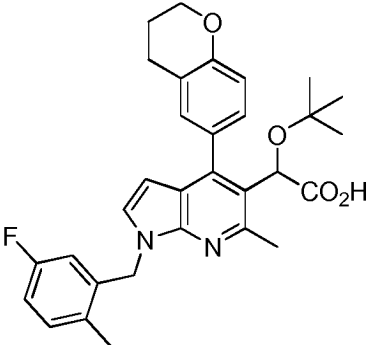
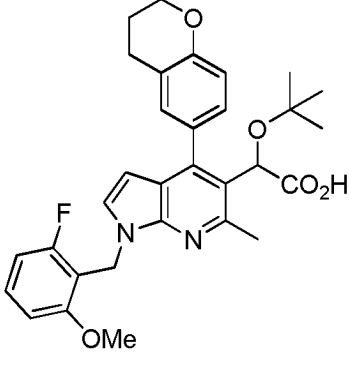
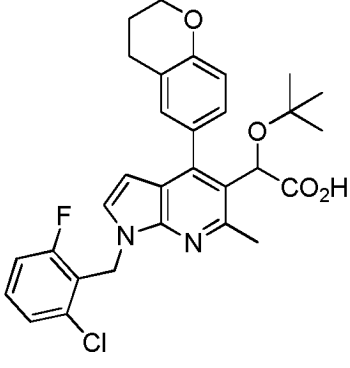
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
45		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
46		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
47		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
48		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

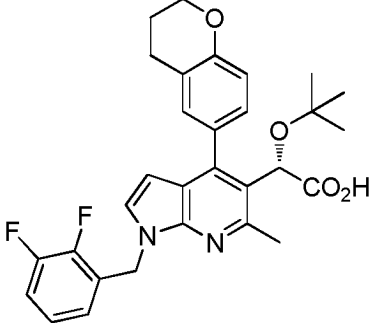
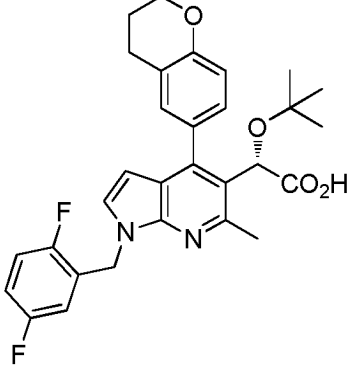
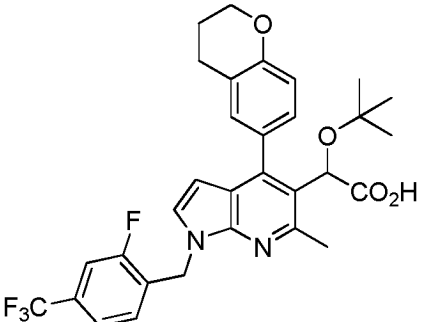
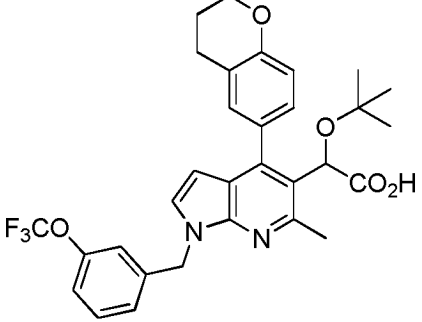
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
49		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(6-cloro-2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
50		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,6-diclorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
51		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
52		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

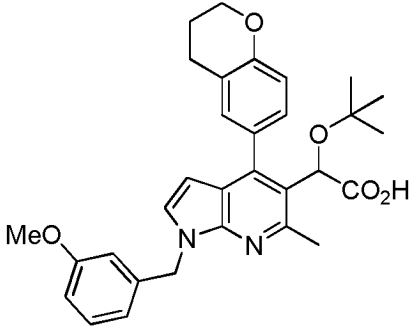
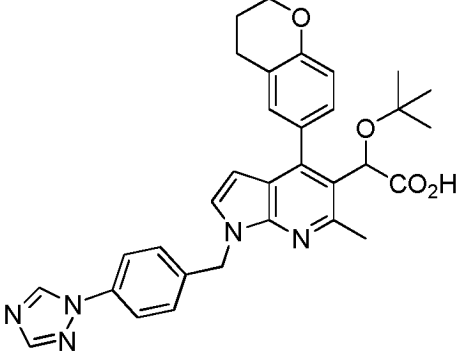
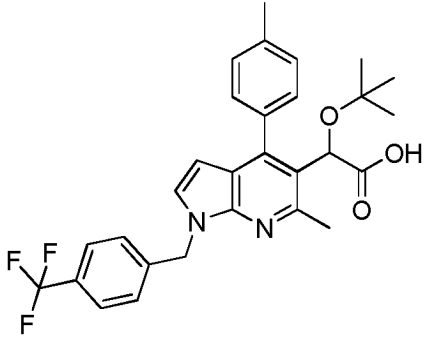
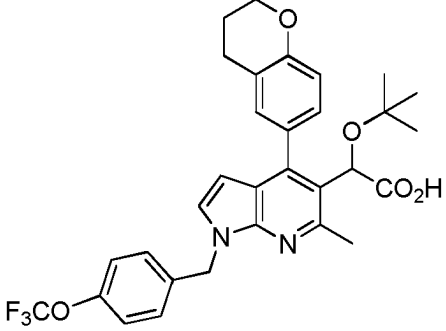
Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
53		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-chbro-6-fluoro-3-metilbencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
54		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(5-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
55		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
56		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
57		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
58		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
59		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
60		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



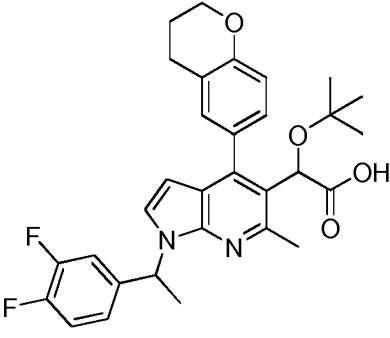
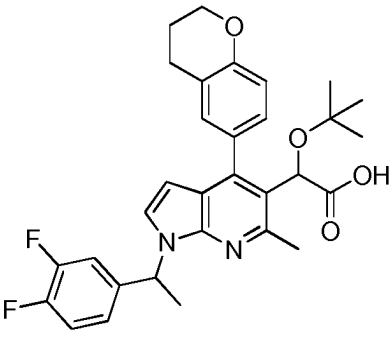
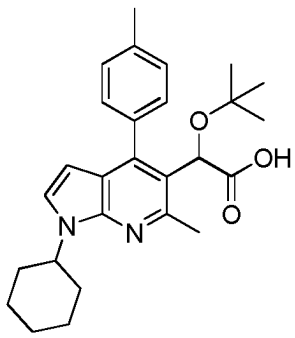
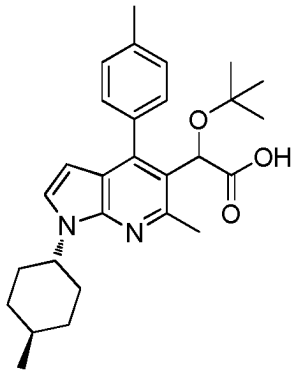
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
61		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético
62		ácido 2-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético
63		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético
64		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

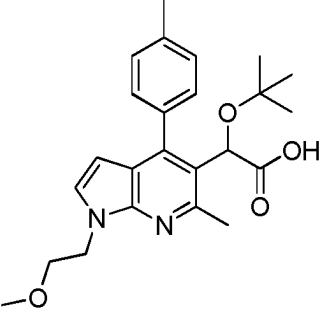
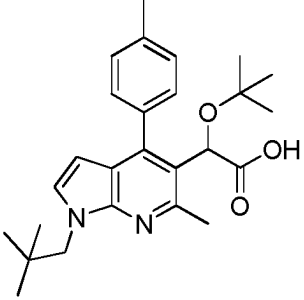
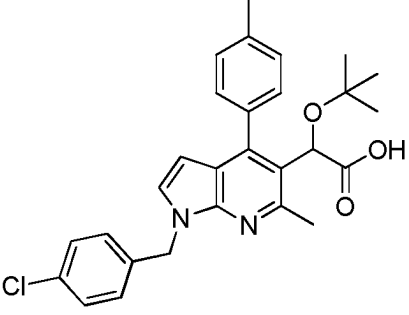
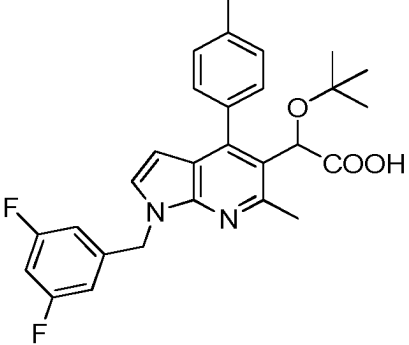
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
65		<p>ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(ciclohexilmetil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>
66		<p>ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>
67		<p>ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>
68		<p>ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>

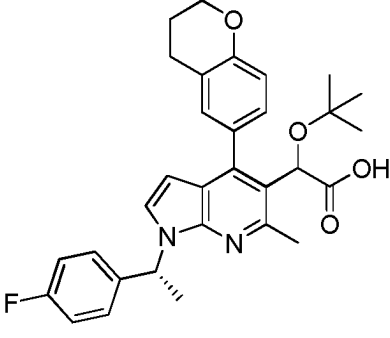
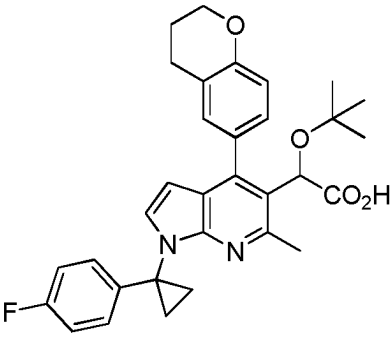
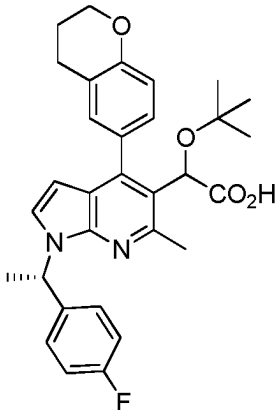
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
69		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
70		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
71		ácido 2-(terc-butoxi)-2-[1-ciclohexil-6-metil-4-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
72		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-((1R, 4R)-4-metilciclohexil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

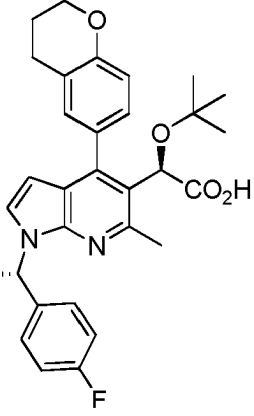
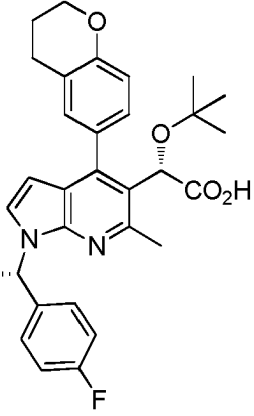
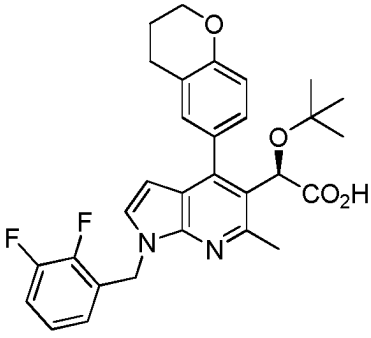
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
73		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
74		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-neopentil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
75		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
76		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

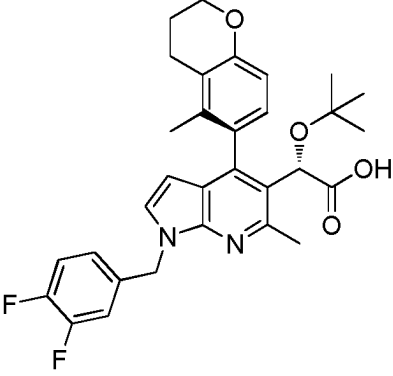
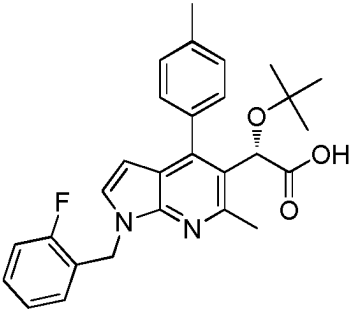
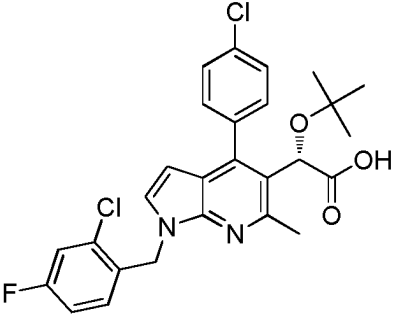
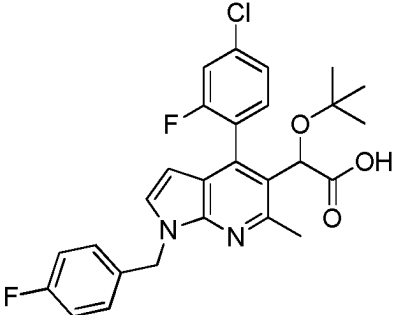
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
77		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
78		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
79		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

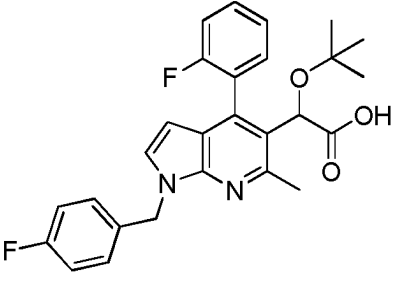
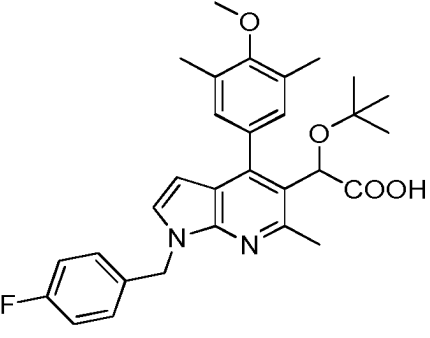
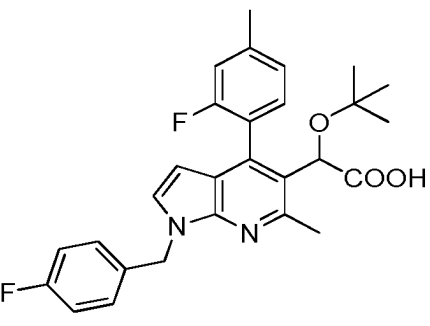
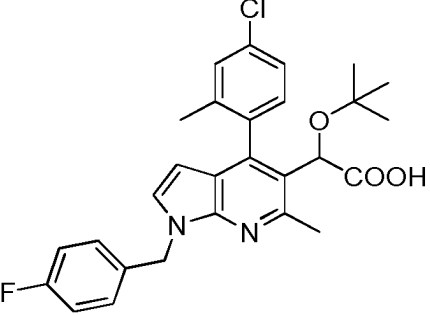
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
80		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrob[2,3-b]piridin-5-il)acético
81		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
82		ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

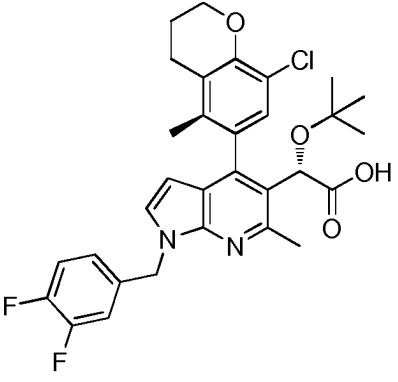
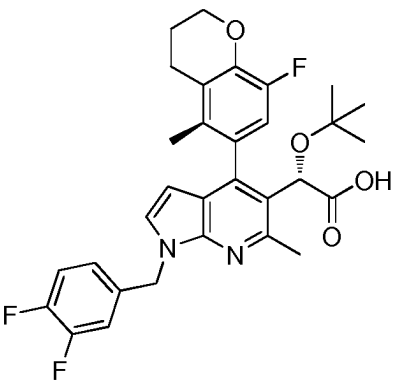
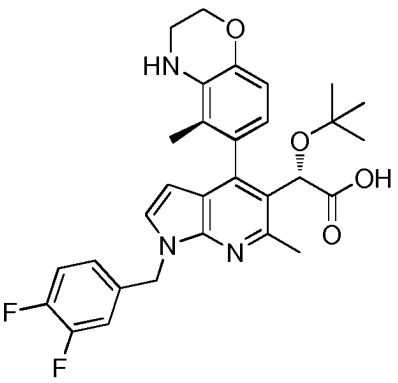
Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
83		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
84		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
85		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(4-clorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
86		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
87		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,
88		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
89		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
90		ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



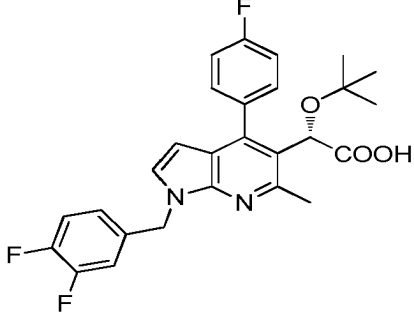
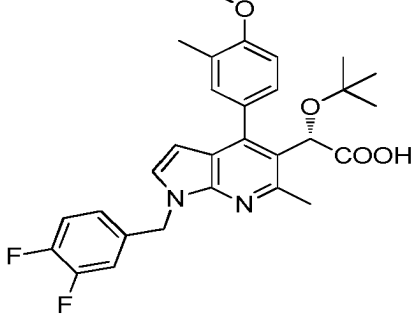
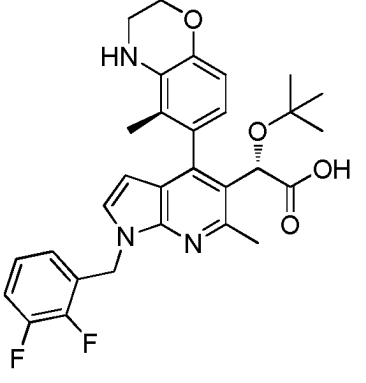
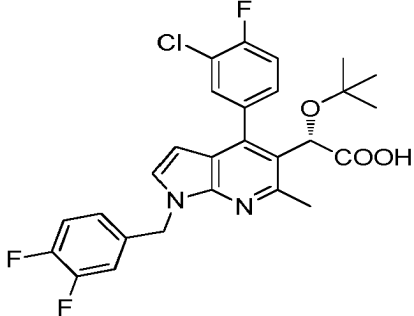
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
91		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
92		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
93		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
94		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
95		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
96		ácido (2S)(P)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
97		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

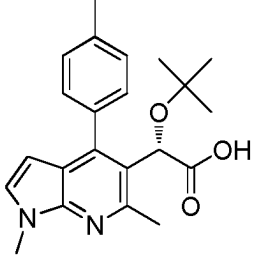
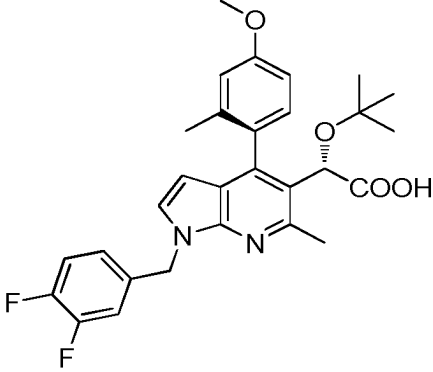
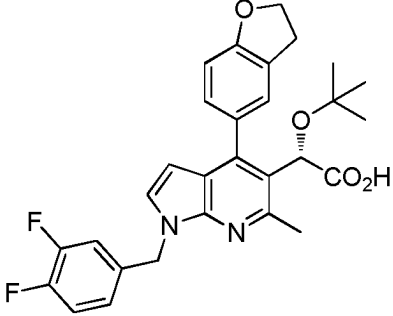
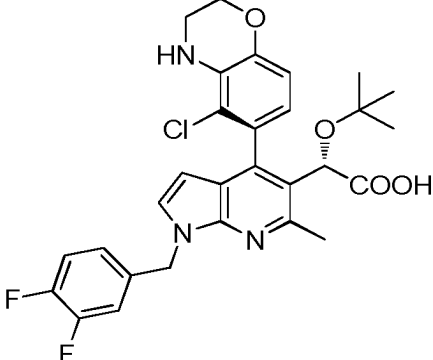
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
98		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]iridin-5-il)acético
99		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
100(A) y 100(B)		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
101		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

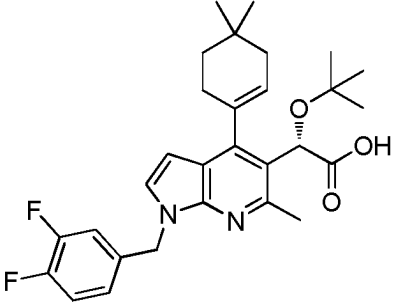
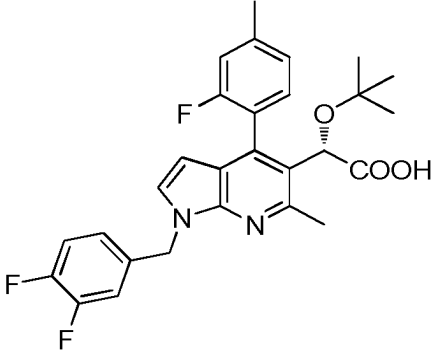
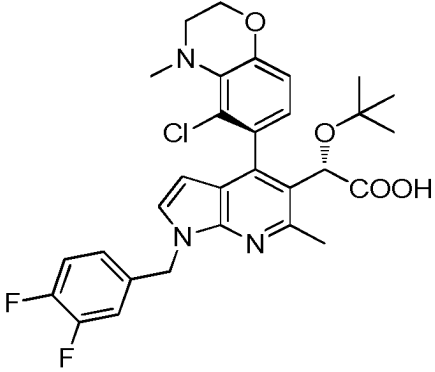
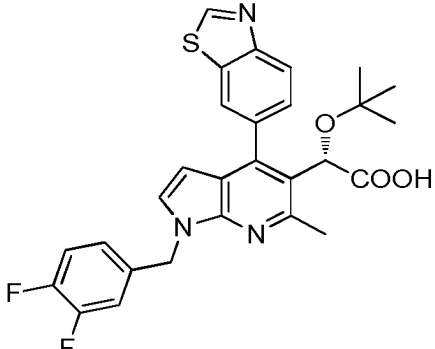
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
102		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
103		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
104		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
105		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(7-fluorocroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
106		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
107		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
108		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
109		ácido (2S)(2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
110		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
111		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-metil-1H-pirrob[2,3-b]piridin-5-il)acético
112		ácido (2S)(2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético
113		ácido (S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético

(continuación)

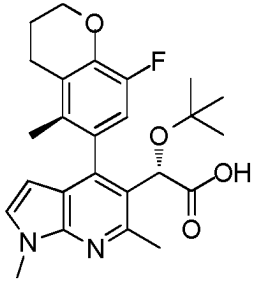
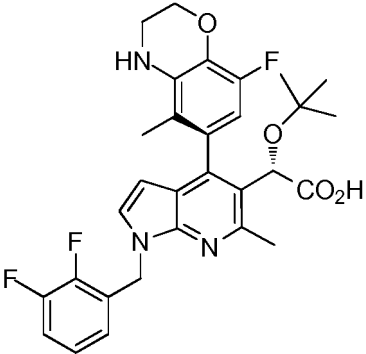
Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
114		<p>ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>
115		<p>ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>
116		<p>ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>
117		<p>ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético</p>

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
118		<p>ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acético</p>
119		<p>ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acético</p>
120		<p>ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acético</p>
121		<p>ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-(4,5-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acético</p>



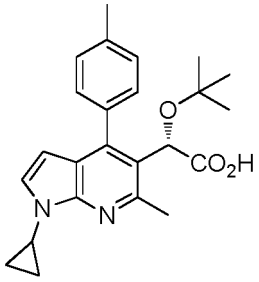
(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
122		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético
123		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

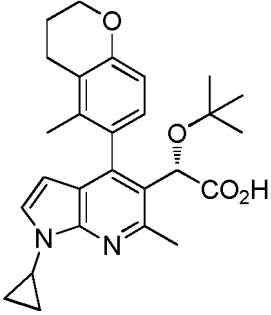
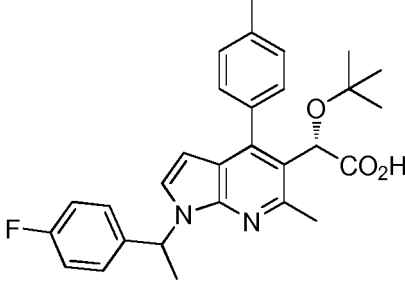
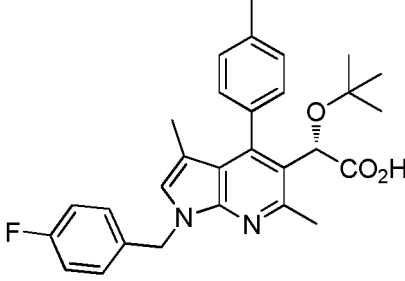
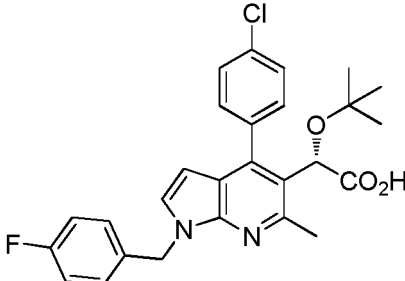
Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con los Procedimientos Sintéticos, Esquemas Generales y los Ejemplos descritos a continuación.

En otras realizaciones adicionales, el compuesto o compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se escoge entre los compuestos mostrados en la Tabla 2 a continuación.

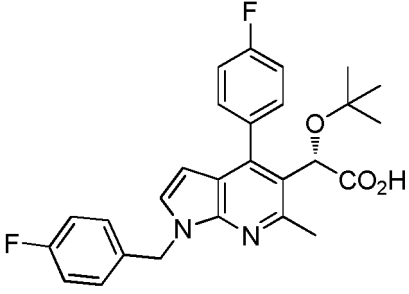
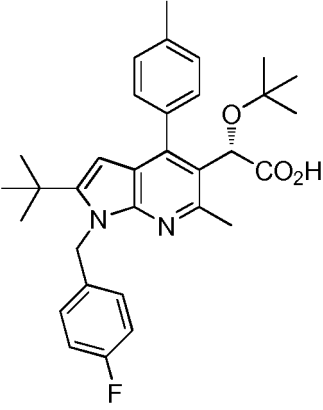
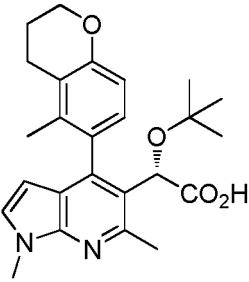
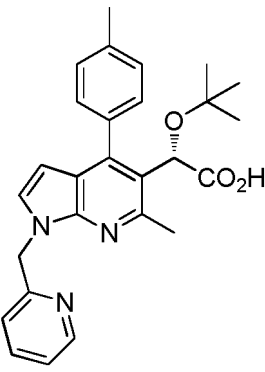
Tabla 2

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
124		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-ciclopropil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
125		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-ciclopropil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)acético
126		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)acético
127		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-3,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)acético
128		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
129		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
130		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(terc-butil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
131		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético
132		ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético

Los compuestos de la Tabla 2 pueden sintetizarse de acuerdo con los Procedimientos sintéticos, Esquemas Generales y los Ejemplos descritos a continuación.

En determinadas realizaciones, el compuesto o compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se escogen entre los compuestos mostrados en la Tabla 1 y/o la Tabla 2.

### **Procedimientos sintéticos**

- Los procedimientos de síntesis para las entidades químicas proporcionó materiales de partida fácilmente disponibles que se pueden emplear usando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que en el que las condiciones del proceso típicas o preferidas (*es decir*, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) están dadas; también pueden usarse otras condiciones a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.
- Además, en los procedimientos de esta invención pueden emplearse grupos que evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas de protección. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en los anteriores.
- Por otro lado, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales y tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, *es decir*, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito de esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía quiral en columna, agentes de resolución quirales y similares.
- Los materiales de partida para las reacciones siguientes son compuestos conocidos en general o pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones evidentes de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), Bachem (Torrance, California, Estados Unidos), Ernk-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos). Otros pueden prepararse por procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia convencionales, tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª Edición), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).
- A menos que se especifique lo contrario, la reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, de manera general dentro de un intervalo de temperatura de -78 °C a 200 °C. Además, excepto como se emplean en los Ejemplos o como se especifica de otro modo, los tiempos y las condiciones de reacción se pretende que sean aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 110 °C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones se dejan ejecutar durante toda una noche en un periodo promedio de aproximadamente 16 horas.
- Los términos "disolvente", "disolvente orgánico" y "disolvente inerte" significan cada uno un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe en conjunción con, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares.
- El aislamiento y la purificación de las entidades químicas y productos intermedios descritos en este documento puede efectuarse, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa gruesa o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procesos de separación y aislamiento adecuados pueden tenerse a modo de referencia a ejemplos más adelante en el presente documento. Sin embargo, pueden usarse, por supuesto, otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.
- Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) pueden resolverse por procedimientos conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; a través de formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, gas-líquido o cromatografía líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguido de la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o gas-líquido o cromatografía líquida en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Como alternativa, un

enantiómero específico puede sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

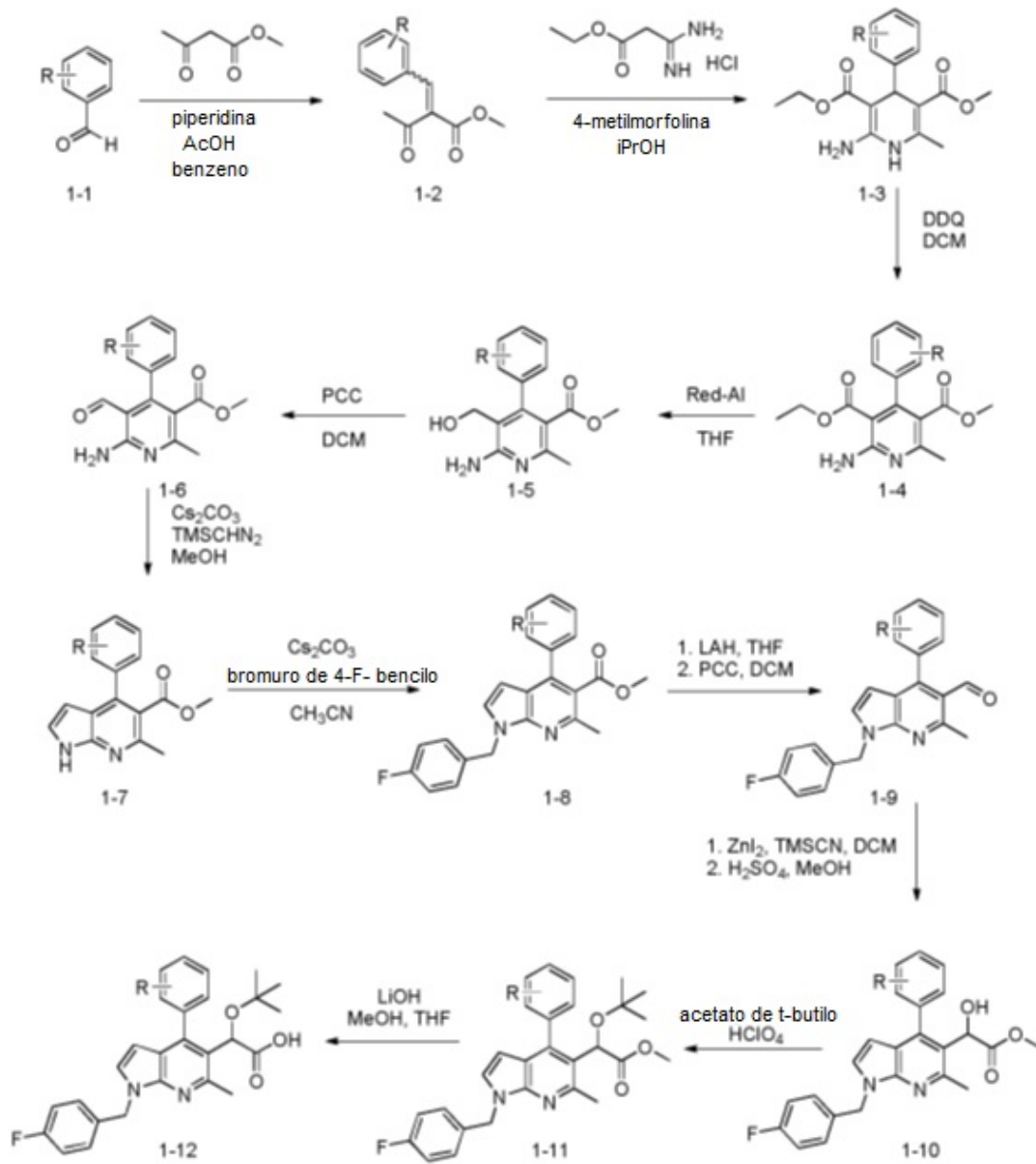
### Ejemplos

5 En los ejemplos a continuación y en los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, generalmente tiene su significado aceptado.

ac.	= acuoso
µl	= microlitros
µM	= micromolar
RMN	= resonancia magnética nuclear
boc	= terc-butoxicarbonilo
a	= amplio
Cbz	= benciloxicarbonilo
d	= doblete
δ	= desplazamiento químico
°C	= grados Celsius
DCM	= diclorometano
dd	= doblete de dobletes
DMEM	= Medio Eagle Modificado de Dulbecco
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EtOAc	= acetato de etilo
g	= gramo
h o hr	= horas
VHC	= virus de la hepatitis C
HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
Hz	= hercio
UI	= Unidades Internacionales
CI <sub>50</sub>	= concentración inhibitoria al 50 % de inhibición
J	= constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique otra cosa)
m	= multiplete
M	= molar
M+H <sup>+</sup>	= pico de espectro de masa parental más H <sup>+</sup>
mg	= miligramo
min	= minutos
ml	= mililitro
mM	= milimolar
mmol	= milimol
EM	= espectro de masas
nm	= nanomolar
ppm	= partes por millón
c.s.	= cantidad suficiente
s	= singlete
TA	= temperatura ambiente
sat.	= saturado
t	= triplete
TFA	= ácido trifluoroacético

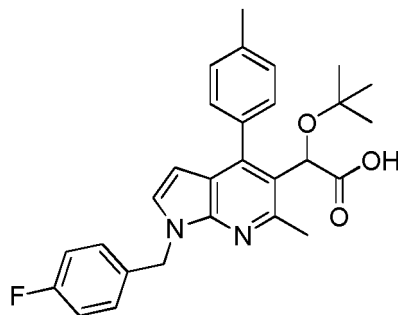
### Ejemplos

#### Esquema general 1



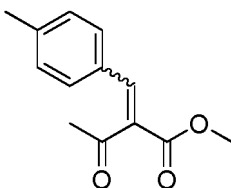
**Ejemplo 1**

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 Etapa A

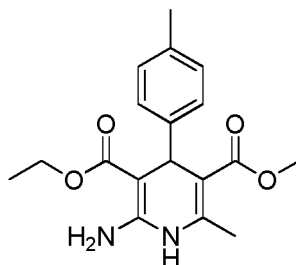
2-(4-metilbencilideno)-3-oxobutanoato de metilo



Una solución de 4-metilbenzaldehído (0,981 ml, 8,32 mmol), acetoacetato de metilo (0,898 ml, 8,32 mmol), piperidina (0,041 ml, 0,416 mmol) y ácido acético (0,024 ml, 0,416 mmol) en benceno (12,5 ml) se sometió a reflujo con un aparato Dean Stark durante 1 día. La reacción se concentró; el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentraron. La purificación con cromatografía en columna proporcionó una mezcla 2:3 de isómeros E/Z de 2-(4-metilbencilideno)-3-oxobutanoato de metilo (1539,1 mg, 7,05 mmol, rendimiento del 84,7 %) en forma de un aceite de color amarillo: E = RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,67 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H) CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 219 (M+1). Z = RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,55 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 219 (M+1).

## Etapa B

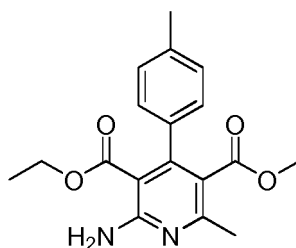
## 5-metil 2-amino-6-metil-4-(p-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo



Una mezcla de (E y Z) 2-(4-metilbencilideno)-3-oxobutanoato de metilo (887 mg, 4,06 mmol) 3,3-diaminoacrilato de etilo, clorhidrato (677 mg, 4,06 mmol) y N-metilmorfolina (447 μl, 4,06 mmol) en Isopropanol (7682 μl) se sometió a reflujo durante toda una noche. Después, la reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/Hexano) para proporcionar 5-metil 2-amino-6-metil-4-(p-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (1,1349 g, 3,44 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,90 (s a, 2 H), 5,64 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,07 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,23 (t, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 331 (M+1).

## Etapa C

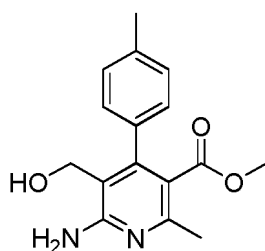
## 5-metil 2-amino-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo



Una solución de 5-metil 2-amino-6-metil-4-(p-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (2 g, 6,05 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) se trató con DDQ (1,374 g, 6,05 mmol) y se agitó a ta durante 1,5 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con DCM. El filtrado se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo con DCM, se lavaron con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 5-metil 2-amino-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (1,9145 g, 5,83 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,08 - 7,00 (m, 2 H), 6,05 (s a, 2 H), 3,86 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 0,69 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 329 (M+1).

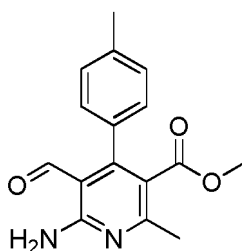
## Etapa D

## 6-amino-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(p-tolil)nicotinato de metilo



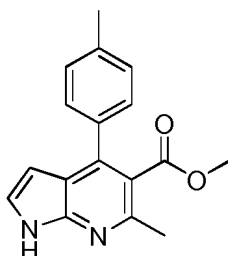
Una solución enfriada con hielo de Red-Al (65 % en tolueno) (3,55 ml, 11,63 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3,3 ml) se trató gota a gota con una solución de 5-metil-2-amino-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (1,91 g, 5,82 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (23 ml). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la reacción se interrumpió lentamente con agua, después se diluyó con EtOAc (10 ml) y NaOH ac. al 20 % (2 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a ta, se filtró se extrajo con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 6-amino-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(p-tolil)nicotinato de metilo en bruto (1,4679 g, 5,13 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 287 (M+1).

## Etapa E

*6-amino-5-formil-2-metil-4-(p-tolil)nicotinato de metilo*

Una suspensión de metal 6-amino-5-(hidroximetil)-2-metil-4-(p-tolil)nicotinato de metilo (3,14 g, 10,97 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se trató con PCC (2,84 g, 13,16 mmol) y se agitó a ta durante 1 día. La mezcla se filtró a través de Celite™, se lavó con DCM, y se concentraron. La purificación con cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/Hexano) proporcionó 6-amino-5-formil-2-metil-4-(p-tolil)nicotinato de metilo (2,45 g, 8,62 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 2 H), 7,19 - 7,13 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 285 (M+1).

## Etapa F

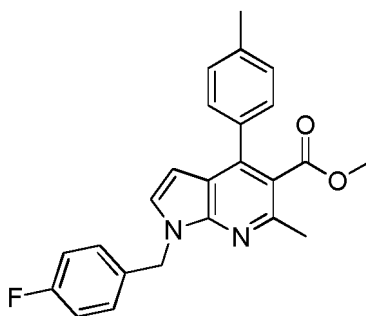
*6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

Una solución de 6-amino-5-formil-2-metil-4-(p-tolil)nicotinato de metilo (2,45 g, 8,62 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,62 g, 17,23 mmol) en metanol (70 ml) se trató con TMS-diazometano (2 M en hexano) (17,23 ml, 34,5 mmol) gota a gota a 60 °C. La mezcla se agitó a 60° durante 1 hora, se enfrió a ta se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (2,15 g, 7,67 mmol, rendimiento del 89 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,86 (s a, 1 H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,31 - 7,26 (m, 3 H), 6,43 (dd, J = 2,0, 3,5 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 281 (M+1).

## Etapa G

*1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

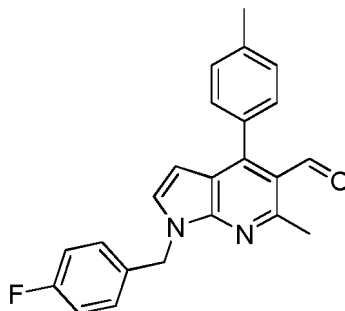




Una suspensión de 6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (2,15 g, 7,67 mmol, rendimiento del 89 %) en acetonitrilo (70,0 ml) se trató con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7,5 g, 23,02 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (1,434 ml, 11,505 mmol) y se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentraron. La purificación con cromatografía en columna (EtOAc al 0-50 %/Hexano) proporcionó 1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (2,22 g, 5,72 mmol, rendimiento del 74,6 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,38 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,29 - 7,24 (m, 2 H), 7,24 - 7,18 (m, 2 H), 7,09 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 7,03 - 6,95 (m, 2 H), 6,37 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 389$  (M+1).

## Etapa H

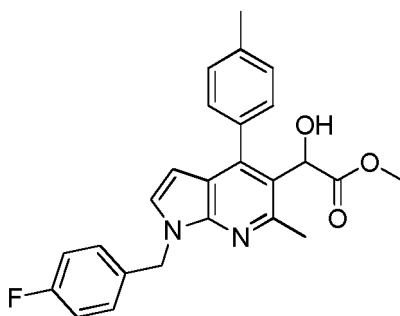
## 1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído



Una solución enfriada con hielo de 1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (2,2236 g, 5,72 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (48,7 ml) se trató lentamente con LAH (1 M en THF) (17,17 ml, 17,17 mmol) y después se calentó a ta durante toda una noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se trató lentamente con 652  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ , seguido de 652  $\mu\text{l}$  de NaOH ac. al 20 % y 3 x 652  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se agitó a ta durante 1 hora, se filtró se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y EtOAc, y después se concentró para dar (1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol en bruto (2,1421 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. El intermedio se suspendió en diclorometano (DCM) (48,7 ml), se trató con PCC (1,851 g, 8,59 mmol) y se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite<sup>TM</sup>, se lavó con DCM y EtOAc y después se concentró. La purificación con cromatografía en columna (EtOAc al 0-40 %/Hexano) proporcionó 1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (1,68 g, 4,70 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 10,08 (s, 1 H), 7,38 - 7,29 (m, 4 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 7,10 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 7,04 - 6,97 (m, 2 H), 6,35 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H); CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 359$  (M+1).

## Etapa I

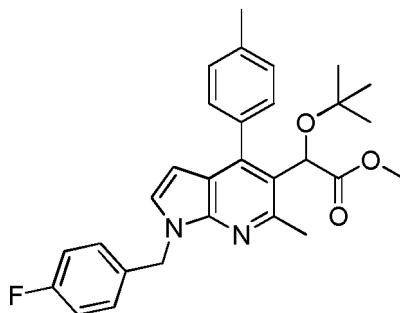
## 2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo



Una solución enfriada con hielo de 1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (1,4982 g, 4,18 mmol) en diclorometano (DCM) (41,8 ml) se trató con yoduro de cinc (2,67 g, 8,36 mmol) seguido de TMSCN (5,60 ml, 41,8 mmol). Después de agitarse a ta durante 1 hora, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (1,91 g) en forma de una espuma de color amarillo. El intermedio se disolvió en metanol (24 ml), se enfrió en un baño con hielo y se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8 ml, 150 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 18 horas, y después se concentró parcialmente al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo en bruto (1,68 g, 4,01 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color pardo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,3 - 7,34 (m, 2 H), 7,32 - 7,20 (m, 4 H), 7,07 - 6,92 (m, 3 H), 6,16 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,52 - 5,40 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,29 (s a, 1 H), 2,66 (s a, 3 H), 2,44 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 419 (M+1).

## Etapa J

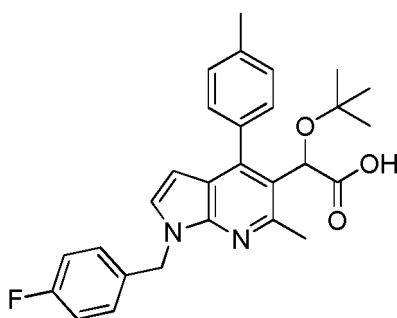
15 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo



Una solución de 2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (54,6 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 50,6 %) en acetato de terc-butilo (30 ml, 222 mmol) se trató con ácido perclórico (0,4 ml, 6,65 mmol) y se agitó a ta durante 40 min. La reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con NaOH 1 N hasta que fue neutro y además se basificó con NaOH ac. al 50 % hasta que fue básico. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentraron. La purificación con cromatografía en columna (EtOAc al 0-50% /Hexano) proporcionó 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo (45,7 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un aceite transparente: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,50 - 7,43 (m, 1 H), 7,39 - 7,32 (m, 1 H), 7,29 (dt, J = 2,9, 6,1 Hz, 4 H), 7,04 - 6,93 (m, 3 H), 6,14 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 0,91 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 475 (M+1).

## Etapa K

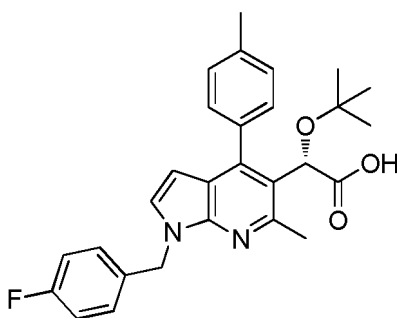
ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético



Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo (44 mg, 0,093 mmol) en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (0,500 ml) se trató con LiOH (0,278 ml, 0,556 mmol) y se agitó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se concentró y se purificó con HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (30,8 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 71,4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,69 - 7,56 (m, 1 H), 7,43 - 7,30 (m, 3 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 7,08 - 6,91 (m, 3 H), 6,24 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,65 - 5,38 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 461 (M+1).

## 10 Ejemplo 2

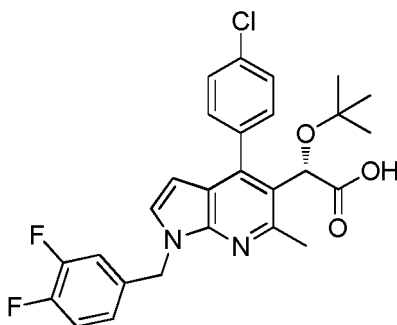
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se aisló por purificación del Ejemplo racémico 1 por HPLC preparativa usando una columna (R,R) Whelk-01 (250 mm x30 mm D.I.; 5 μm) de Regis Technologies (Morton Grove, IL, Estados Unidos) en una unidad preparativa Agilent 1100 series (Santa Clara, CA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 95 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 5 %, funcionando a 42,5 ml/min, con colecciones activadas a 236 nm; Tr = 10,7 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,69 - 7,56 (m, 1 H), 7,43 - 7,30 (m, 3 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 7,08 - 6,91 (m, 3 H), 6,24 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,65 - 5,38 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 461 (M+1).

## 20 Ejemplo 3

**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



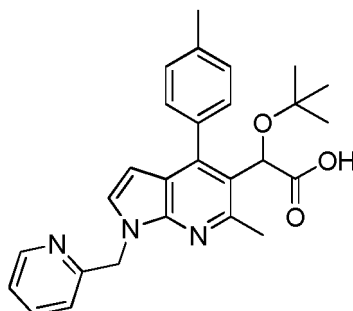
El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que empezó con 4-clorobenzaldehído y usando bromuro de 3,4-fluorobencilo en la Etapa 1-8. Los enantiómeros se separaron en la Etapa 1-10 usando una columna Daicel OJH (250x30 mm d.i., 5 μm; ChiralTechnologies, (West Chester, PA) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 12 MPa (120 bar), con metanol modificado con CO<sub>2</sub> (MeOH al 20 %, CO<sub>2</sub> al 80 %) el isómero se llevó a las Etapas 1-11 y 1-12 para proporcionar el compuesto del título (11 mg) en forma

25

de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,78 - 7,69 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 3 H), 7,08 (s, 3 H), 7,05 - 6,98 (m, 1 H), 6,24 - 6,16 (m, 1 H), 5,43 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 0,99 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 499 (M+1).

#### Ejemplo 4

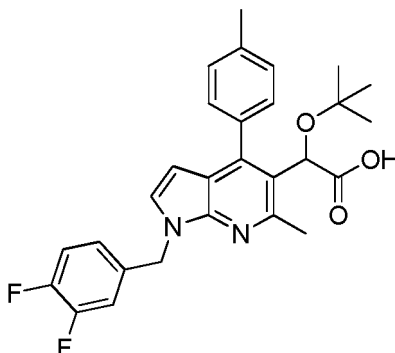
- 5 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, Sal del ácido trifluoroacético**



- 10 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que usó 2-(bromometil)piridina y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>): δ ppm 0,90 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,70-5,75 (m, 3H), 6,35 (d, 1 H), 7,20-7,65 (m, 8H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 444 (M+1).

#### Ejemplo 5

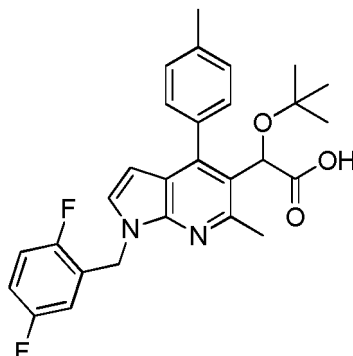
- ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno y se aisló como un sólido de color blanco (28,2 mg, 23 %) después de HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,68 - 7,59 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,29 (m, 2 H), 7,16 - 6,95 (m, 4 H), 6,24 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 5,54 - 5,46 (m, 1 H), 5,44 - 5,36 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).
- 20

#### Ejemplo 6

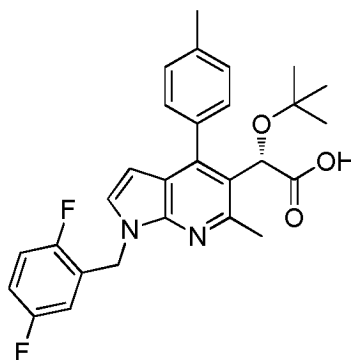
- ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que usó 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,64 (s, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 2 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 7,09 - 7,00 (m, 1 H), 6,99 - 6,90 (m, 2 H), 6,27 - 6,23 (m, 1 H), 5,55 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

#### Ejemplo 7

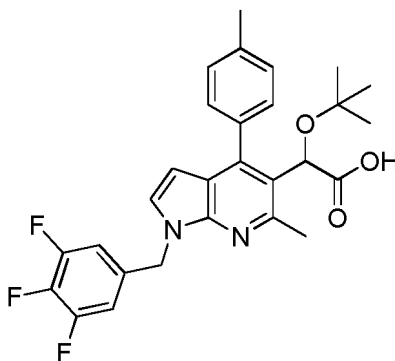
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se aisló por purificación del Ejemplo racémico 6 por HPLC preparativa usando una columna (R,R) Whelk-01 (250 mm x30 mm D.I.; 5 μm) de Regis Technologies (Morton Grove, IL, Estados Unidos) en una unidad preparativa Agilent 1100 series (Santa Clara, CA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 95 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 5 %, funcionando a 42,5 ml/min, con colecciones activadas a 236 nm; Tr = 8,9 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,64 (s, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 2 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 7,09 - 7,00 (m, 1 H), 6,99 - 6,90 (m, 2 H), 6,27 - 6,23 (m, 1 H), 5,55 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

#### Ejemplo 8

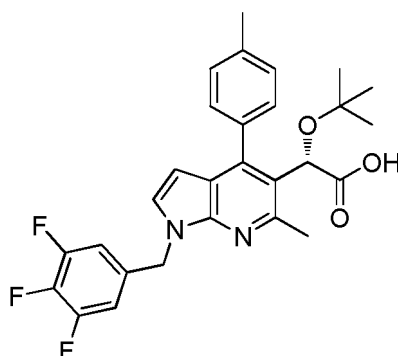
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que usó bromuro de 3,4,5-trifluorobencilo en la Etapa G, y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) para proporcionar un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,69 - 7,58 (m, 1 H), 7,44 - 7,37 (m, 1 H), 7,37 - 7,29 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,94 - 6,81 (m, 2 H), 6,25 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 5,51 - 5,33 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

#### Ejemplo 9

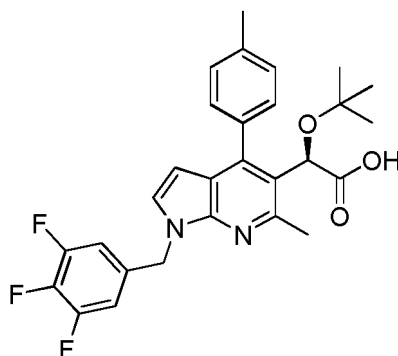
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco por purificación del Ejemplo racémico 8 por SFC preparativa usando una IC (250 mm x30 mm D.I.; 5  $\mu$ m) de Daicel Chemical Industries, LTD (Asai, Japón) en una unidad preparativa NovaSeP™ C20-30 (Pompey, Fra.). La fase móvil estaba compuesta de CO<sub>2</sub> al 85 % e isopropanol al 15 %, que funcionaba a 90 g/min, Tr = 5,5min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 10,03 (s a, 1 H), 7,69 - 7,59 (m, 1 H), 7,46 - 7,37 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,96 - 6,83 (m, 2 H), 6,24 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 5,49 - 5,31 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

#### Ejemplo 10

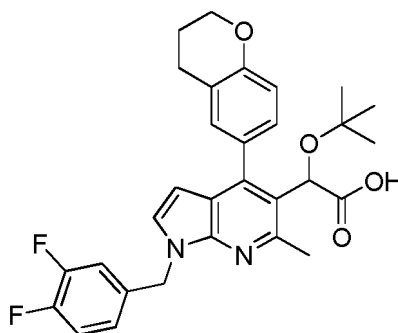
10 **ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco por purificación del Ejemplo racémico 8 por SFC preparativa usando una IC (250 mm x30 mm D.I.; 5  $\mu$ m) de Daicel Chemical Industries, LTD (Asai, Japón) en una unidad preparativa NovaSeP™ C20-30 (Pompey, Fra.). La fase móvil estaba compuesta de CO<sub>2</sub> al 85 % e isopropanol al 15 %, que funcionaba a 90 g/min, Tr = 4,0 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 9,99 (s a, 1 H), 7,68 - 7,58 (m, 1 H), 7,46 - 7,37 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,96 - 6,83 (m, 2 H), 6,24 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 5,49 - 5,31 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

#### Ejemplo 11

20 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

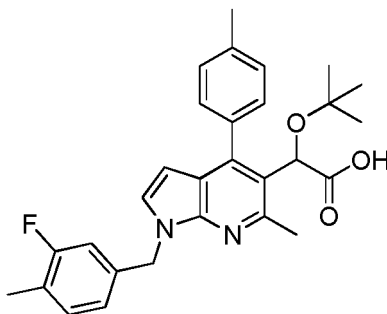


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 excepto que usó croman-6-carbaldehído y 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno y se aisló en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 51 %) después de la purificación HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,50 - 7,41

(m, 1 H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 7,16 - 6,97 (m, 4 H), 6,96 - 6,89 (m, 1 H), 6,33 - 6,24 (m, 1 H), 5,62 - 5,38 (m, 3 H), 4,28 (s a, 2 H), 2,95 - 2,80 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,13 - 2,03 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H) CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 521 (M+1).

### Ejemplo 12

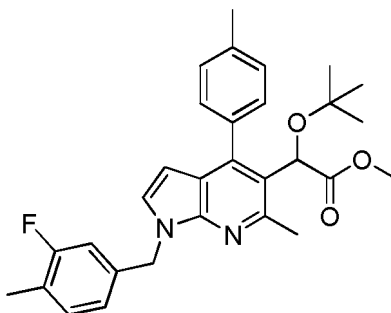
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5

#### Etapa A

#### 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo

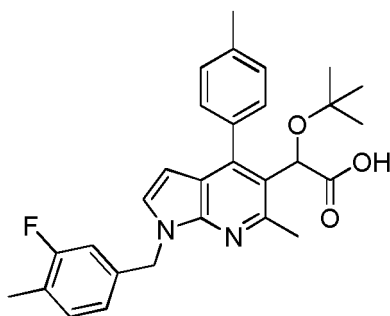


10 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (preparado de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 1, Etapas A-H) (140mg, 0,376mmol) se disolvió en DCM (5ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron yoduro de cinc (100 mg) y TMSCN (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en 10 ml de una solución saturada de HCl en MeOH (preparada burbujeando HCl(g) a través de MeOH durante -15 minutos a 0 °C) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró cuidadosamente a presión reducida en ausencia de calor de un baño de agua. El concentrado se suspendió en HCl 1 N (20 ml) y se sumergió en un baño de aceite a 90 °C. Después de calentarse durante 35 minutos, la solución se enfrió ligeramente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Este aislado se disolvió en acetato de terc-butilo (24 ml) y se añadió ácido perclórico al 70 % (0,9ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se enfrió a 0 °C y se hizo básico con soluciones de NaOH al 50 % y 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para dar un sólido de color blanco (79 mg, 43 % durante 3 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm = 7,58 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,29 (m, 2 H), 7,20 - 7,09 (m, 1 H), 7,01 (d,  $J$  = 3,4 Hz, 3 H), 6,24 - 6,08 (m, 1 H), 5,44 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,33 - 2,17 (m, 3 H), 0,93 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 489,42 (M+1).

25

#### Etapa B

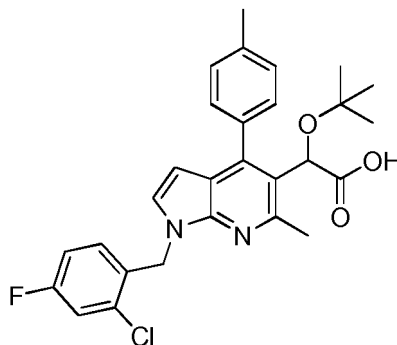
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo (7 9mg, 0,162 mmol) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa K para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 41 %) después de la purificación por HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,79 - 7,55 (m, 1 H), 7,50 - 7,29 (m, 3 H), 7,19 - 6,72 (m, 4 H), 6,35 - 6,02 (m, 1 H), 5,69 - 5,28 (m, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,55 - 2,39 (m, 3 H), 2,31 - 2,13 (m, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 475,37 (M+1).

### Ejemplo 13

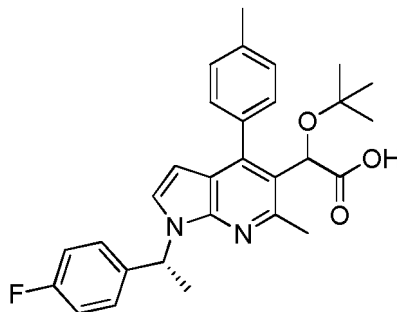
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno y se aisló en forma de un sólido de color blanco (70 mg) después de HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,69 - 7,59 (m, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 1 H), 7,37 - 7,30 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 2 H), 6,92 (td, J = 2,5, 8,3 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 5,61 - 5,49 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 495 (M+1).

### Ejemplos 14, 14.5, y 15

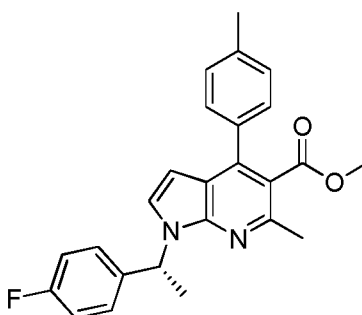
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



20 Etapa A

1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de (R)-metilo

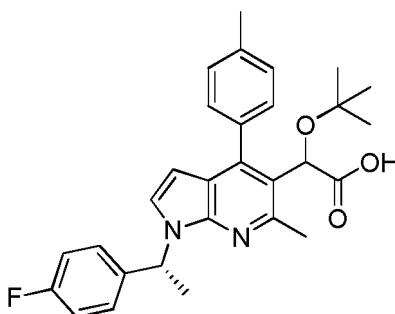




Una suspensión de 6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (117 mg, 0,417 mmol) (Ejemplo 1, Etapa F) y trifetilfosfina (175 mg, 0,668 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3960  $\mu$ l) en  $N_2$  se trató con (S)-1-(4-fluorofenil)etanol (84  $\mu$ l, 0,668 mmol), se calentó a 65 °C y se trató con DIAD (130  $\mu$ l, 0,668 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se enfrió a ta, después se concentró. La purificación con cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/Hexano) proporcionó (1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de R)-metilo (18,6 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 11,07 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,37 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2 H), 7,32 - 7,18 (m, 4 H), 7,14 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1 H), 7,03 - 6,94 (m, 2 H), 6,40 - 6,28 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 1,88 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 403 (M+1).

#### Etapa B

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

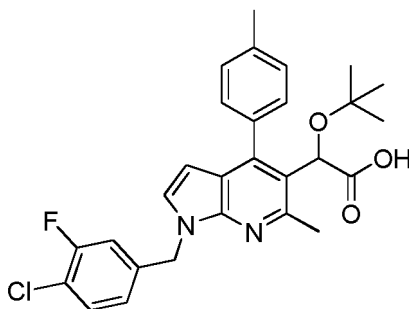


El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1, etapas H - K. La purificación por HPLC de fase inversa (MeCN al 30-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%, 12 min) proporcionó ambos enantiómeros, el R y el S. ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (1,6 mg, 3,17  $\mu$ mol, rendimiento del 10,32 %) en forma de sólido de color blanquecino. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,61 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,30 (m, 5 H), 7,10 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,01 (m, 2 H), 6,46 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 1 H), 6,26 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,85 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 475 (M+1).

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (2,4 mg, 4,65  $\mu$ mol, rendimiento del 15,16 %) en forma de sólido de color blanquecino. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,65 - 7,56 (m, 1 H), 7,41 - 7,20 (m, 5 H), 7,14 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1 H), 7,03 - 6,94 (m, 2 H), 6,43 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 1 H), 6,26 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,91 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 475 (M+1).

#### Ejemplo 16

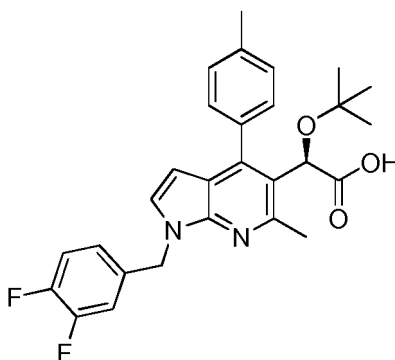
ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que usó bromuro de 3-fluoro-4-clorobencilo en la Etapa G, y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) para proporcionar un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,68 - 7,59 (m, 1 H), 7,42 - 7,31 (m, 4 H), 7,10 - 6,99 (m, 3 H), 6,30 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,65 - 5,44 (m, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 495 (M+1).

#### Ejemplo 17

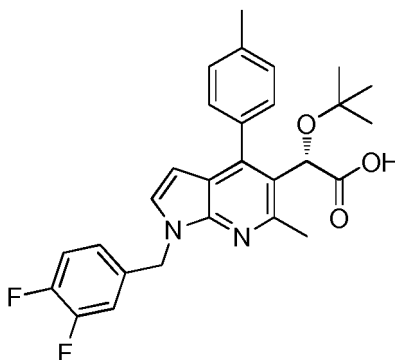
**ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se aisló por purificación del Ejemplo racémico 5 por HPLC preparativa quiral para proporcionar un sólido de color blanco (17,8 mg, 23 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,31 (m, 3 H), 7,21 - 7,06 (m, 3 H), 7,06 - 6,92 (m, 1 H), 6,32 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,70 - 5,57 (m, 1 H), 5,57 - 5,43 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

#### Ejemplo 18

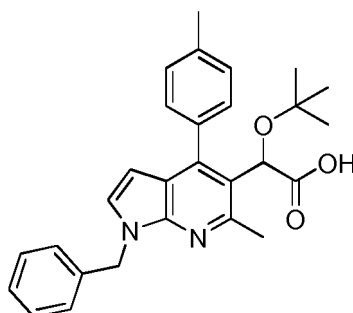
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se aisló por purificación del Ejemplo racémico 5 por HPLC preparativa quiral para proporcionar un sólido de color blanco (16 mg, 20%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,37 (s, 3 H), 7,20 - 7,00 (m, 4 H), 6,37 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,73 - 5,62 (m, 1 H), 5,62 - 5,49 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

#### 20 Ejemplo 19

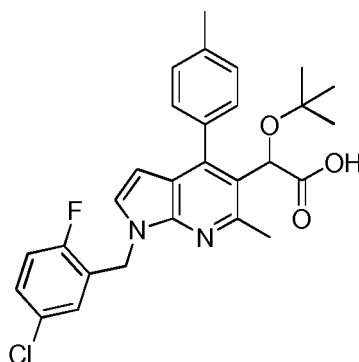
**ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir del 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y bromuro de bencilo y se aisló en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 19 %) después de HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,68 - 7,62 (m, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 1 H), 7,38 - 7,29 (m, 7 H), 7,08 - 7,04 (m, 1 H), 6,26 - 6,20 (m, 1 H), 5,63 - 5,57 (m, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 5,50 - 5,44 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 443 (M+1).

### Ejemplo 20

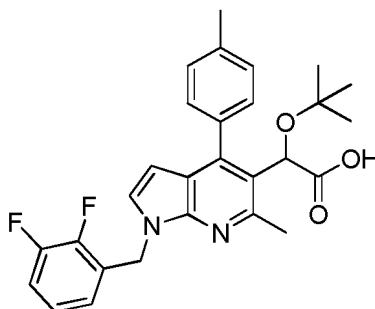
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 27, Etapas F-H, excepto que se usó 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 1 etapa F) en la Etapa F, y bromuro de 5-cloro-2-fluorobencilo y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeCN a 70 °C en la Etapa H. La purificación con HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J = 2,8, 5,9 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,09 - 6,98 (m, 1 H), 6,26 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,62 - 5,48 (m, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 495 (M+1).

### Ejemplo 21

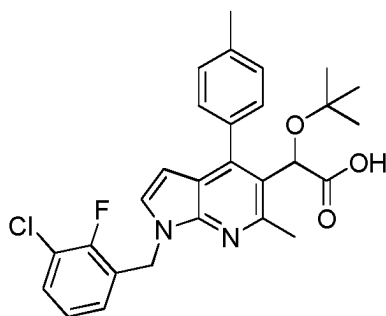
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 27, Etapas F-H, excepto que se usó 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 1, etapa F) en la Etapa F, y bromuro de 2,3-difluorobencilo y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeCN a 70 °C en la Etapa H. La purificación con HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color beis: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,43 - 7,31 (m, 3 H), 7,19 - 6,99 (m, 4 H), 6,29 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,76 - 5,66 (m, 1 H), 5,67 - 5,58 (m, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

### Ejemplo 22

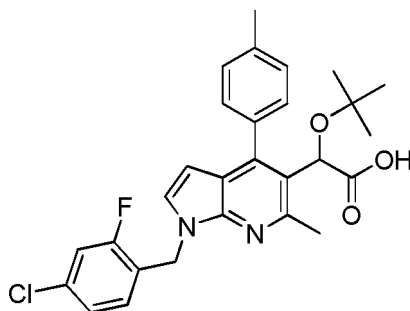
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-3-clorobenceno y se aisló en forma de un sólido de color blanco (35 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,67 - 7,61 (m, 1 H), 7,37 (m, 4 H), 7,14 (s, 2 H), 7,07 - 7,00 (m, 1 H), 6,28 - 6,24 (m, 1 H), 5,55 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 495 (M+1).

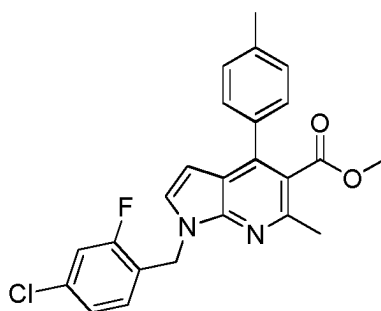
### Ejemplo 23

#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético



10 Etapa A

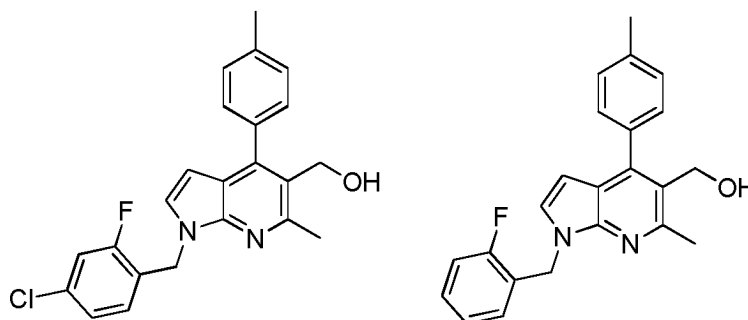
1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo



15 Se disolvió 6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,070 mmol) (ejemplo 1 etapa F) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10,700 ml). Se añadieron carbonato de cesio (418 mg, 1,284 mmol) y bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo (263 mg, 1,177 mmol) a la solución. La reacción se ajustó para agitar a 65 °C durante toda una noche. La reacción se sometió a tratamiento mediante la adición de una solución acosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua y salmuera. La reacción se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite en bruto se pasó a través de sílice (AcOEt al 0-60 %/Hex) y se recuperó 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0,591 mmol, rendimiento del 55,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,46 - 7,39 (m, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,35 - 7,26 (m, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,15 - 7,08 (m, 2 H), 7,07 - 7,00 (m, 1 H), 6,43 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H) CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 423,2 (M+1).

Etapa B

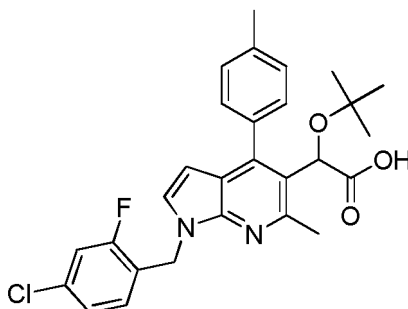
25 (1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)metanol y (1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)metanol



Se disolvió 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0,591 mmol) en THF (2 ml). Se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (2,53 ml, 2,53 mmol) a la mezcla a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por la adición de 0,1 ml de agua seguido de una espera de 10 minutos, después la adición de una solución al 15 % de NaOH (0,1 ml) seguido de una espera de 10 minutos y finalmente, 0,3 ml de agua seguido de 10 minutos de espera. En este momento, se formó un polvo fino que se retiró por filtración usando Celite™ en una frita. La solución se concentró al vacío. El cloro se retiró parcialmente por la reducción y la mezcla de los dos componentes se llevó a la siguiente reacción. Se aislaron juntos (1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol y 1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (202 mg, 0,512 mmol, rendimiento del 47,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. La mezcla en bruto se llevó para la siguiente etapa. RMN 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,44 - 7,33 (m, 2 H), 7,32 - 7,19 (m, 3 H), 7,19 - 6,91 (m, 4 H), 6,28 - 6,15 (m, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 2,81 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H) CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+$  = 361 (M+1) y CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+$  = 395 (M+1).

#### 15 Etapa C

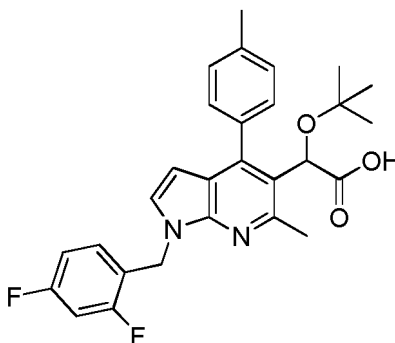
*ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético*



Se preparó metil-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de una manera similar al Ejemplo 1, Etapas H-J y se separó sobre sílice a partir del análogo de 2-fluoro. El intermedio éster se hidrolizó de la misma manera como el Ejemplo 1, Etapa K para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco RMN 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,69 - 7,57 (m, 1 H), 7,43 - 7,25 (m, 5 H), 7,19 - 7,04 (m, 3 H), 6,29 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 5,71 - 5,54 (m, 2 H), 5,51 (s, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H).  $\text{ES}^+$  MS 495,4 (M+1)

#### Ejemplo 24

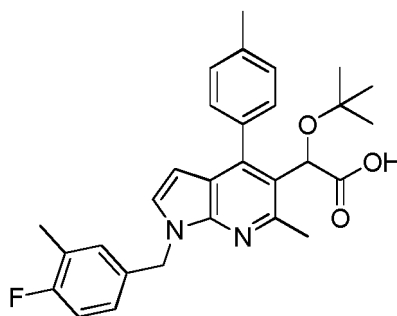
25 *ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético*



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir del 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,42 - 7,27 (m, 4 H), 7,11 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,94 - 6,76 (m, 2 H), 6,23 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,64 - 5,56 (m, 1 H), 5,55 - 5,44 (m, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,16 - 0,78 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 479,4 (M+1).

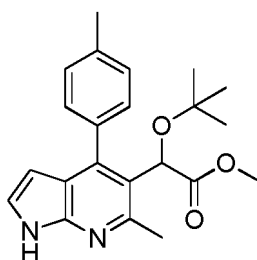
### Ejemplo 25

#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



#### Etapa A

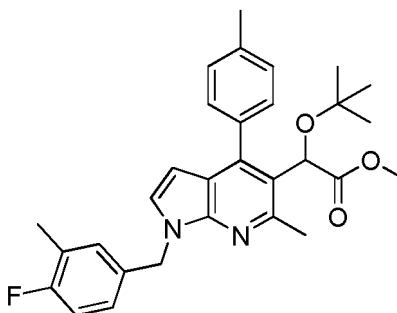
10 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 11, Etapa A (que excluye la etapa de alquilación del Ejemplo 1, Etapa G) en forma de una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 9,44 - 9,32 (m, 1 H), 7,56 - 7,43 (m, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,29 (m, 2 H), 7,22 - 7,17 (m, 1 H), 6,39 - 6,02 (m, 1 H), 5,49 - 5,24 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,55 - 2,35 (m, 3 H), 0,92 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 367,34 (M+1).

#### Etapa B

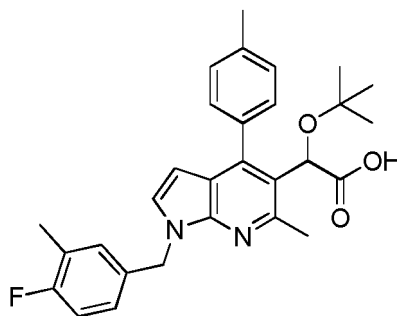
2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo



20 Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo (15 mg, 0,036 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,175 mmol, 7 mg, dispersión al 60 % en aceite) seguido de la adición gota a gota de 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metilbenceno. La reacción se agitó a temperatura ambiente 15 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo de etilo al 0-50 %/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (17 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,52 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 1 H), 7,34 - 7,26 (m, 2 H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (td, *J* = 2,3, 5,3 Hz, 1 H), 7,02 - 6,92 (m, 2 H), 6,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,44 - 5,39 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 3 H), 1,67 (s, 1 H), 0,93 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 489 (M+1).

## Etapa C

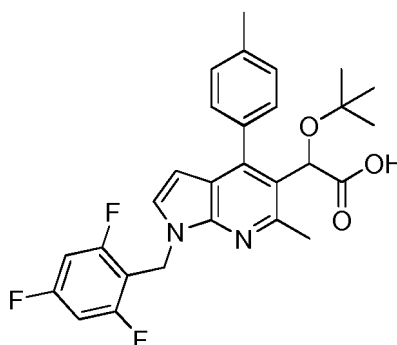
ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 1, Etapa K. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 - 7,33 (m, 3 H), 7,17 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,14 - 7,05 (m, 2 H), 7,02 - 6,94 (m, 1 H), 6,32 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,69 - 5,60 (m, 1 H), 5,54 - 5,47 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 475 (M+1).

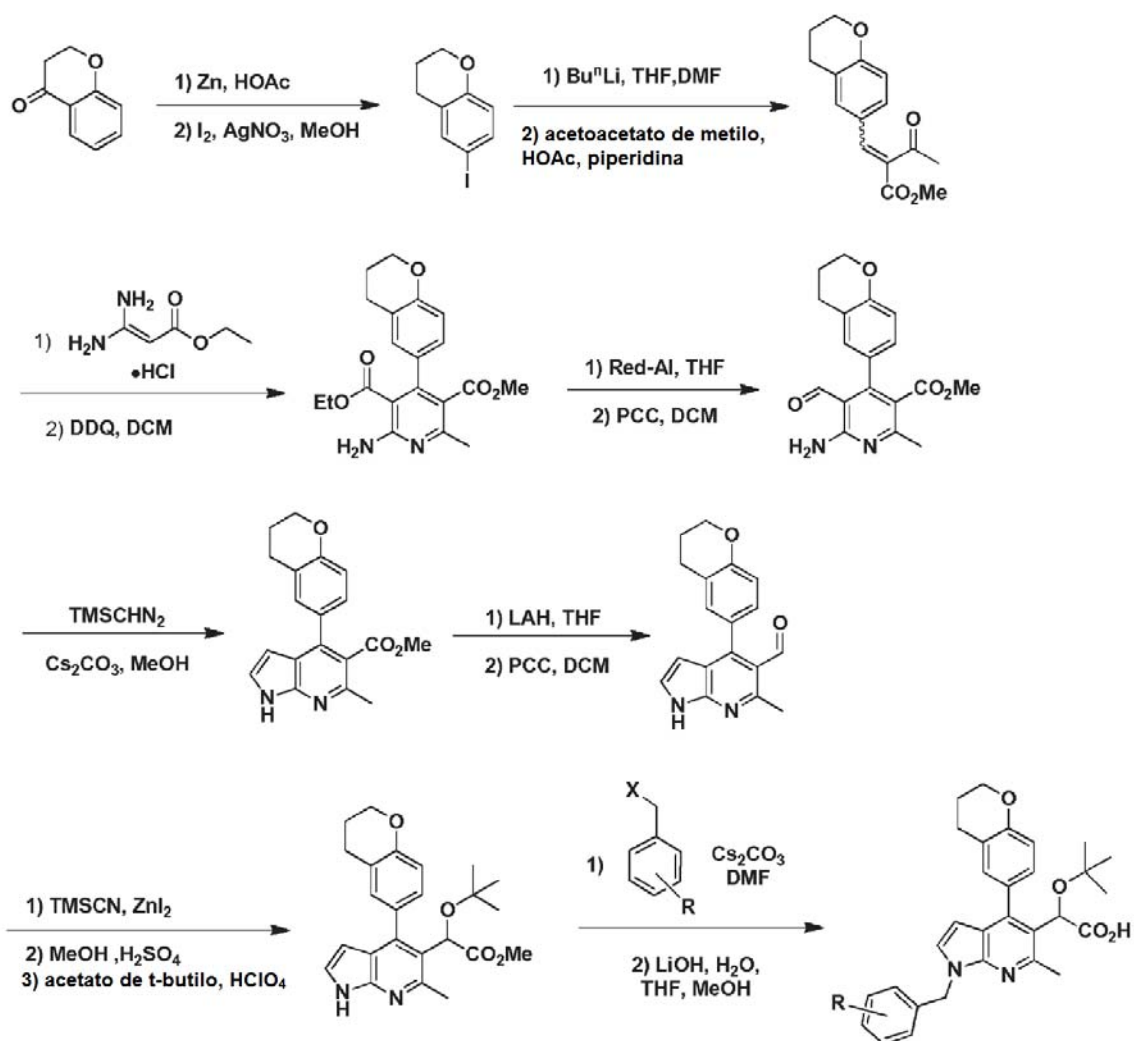
## Ejemplo 26

- 10 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético



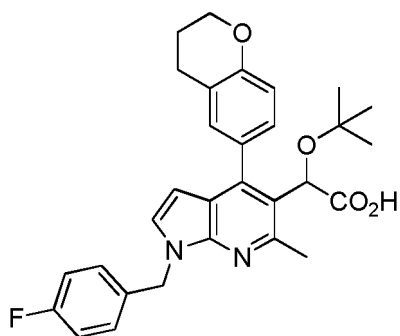
- 15 El compuesto del título se preparó de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 2-(bromometil)-1,3,5-trifluorobenceno de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 25 en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (m, 3 H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,78 - 6,69 (m, 2 H), 6,25 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,71 - 5,56 (m, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

## Esquema 2



## Ejemplo 27

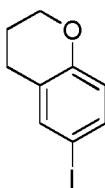
ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5 Etapa A

6-yodocromano

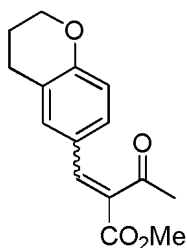




Una solución de croman-4-ona (10 g, 67,5 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió a una suspensión de polvo de cinc (110g, 1687 mmol) en ácido acético (150 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante toda una noche con agitación mecánica. La RMN 1H indicó la conversión completa al producto deseado. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite™ y se lavó con una mezcla de 200 ml de acetato de etilo y 600 ml de tolueno. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar cromoano en bruto que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,82 (d, *J* = 12,3 Hz, 4 H), 4,29 - 4,09 (m, 2 H), 2,80 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,08 - 1,94 (m, 2 H), 2,08 - 1,94 (m, 2 H). Una solución de cromoano en bruto en MeOH (200 ml) se trató con AgNO<sub>3</sub> (12,84g, 76 mmol) y I<sub>2</sub> (15,42g, 60,7 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso, saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EA al 0%~30%-hexano) para proporcionar 6-yodocromoano (13,8 g, 53,1 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 - 7,30 (m, 2 H), 6,65 - 6,51 (m, 1 H), 4,20 - 4,16 (m, 2 H), 2,76 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,02 - 1,97 (m, 2 H).

#### 15 Etapa B

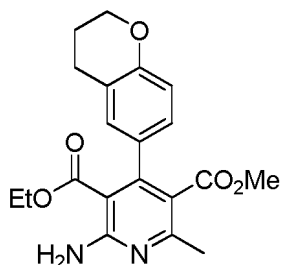
*2-(croman-6-ilmetileno)-3-oxobutanoato de metilo*



Una solución de 6-yodocromoano (13,8 g, 53,1 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (143 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de hielo/acetona y después, se trató con n-BuLi, solución 2,5 M en hexanos (23,35 ml, 58,4 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de tratarse con N,N-dimetilformamida (6,16 ml, 80 mmol) y el producto resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el cromoano-6-carbaldehído en bruto en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional. CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 163,22 (M+1). Una solución del cromoano-6-carbaldehído en bruto, 3-oxobutanoato de metilo, piperidina (0,263 ml, 2,66 mmol) y AcOH (0,152 ml, 2,66 mmol) en Benceno (113 ml) se sometió a reflujo (DS-trap) durante toda una noche. La mezcla se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La dilución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice gel (hexanos al 0-30 %/acetato de etilo) proporcionó 2-(croman-6-ilmetileno)-3-oxobutanoato de metilo (mezcla de isómeros E y Z, 8,352g, 32,08mmol, rendimiento del 60,47 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d, isómero principal) δ ppm 7,48 (s, 1 H), 7,22 - 7,12 (m, 2 H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,27 - 4,18 (m, 2 H), 3,92 - 3,81 (m, 3 H), 2,77 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,06 - 1,99 (m, 2 H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d, isómero menor) δ ppm 7,58 (s, 1 H), 7,16 - 7,08 (m, 2 H), 6,79 - 6,71 (m, 1 H), 4,23 - 4,18 (m, 2 H), 3,84 - 3,78 (m, 3 H), 2,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,03 - 1,96 (m, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 261,2 (M+1).

#### 35 Etapa C

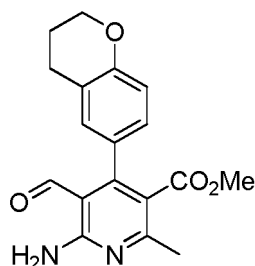
*5-metil 2-amino-4-(croman-6-il)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo*



Una mezcla de 2-(croman-6-ilmetileno)-3-oxobutanoato de metilo (8,27g, 31,8 mmol), 3,3-diaminoacrilato de etilo, clorhidrato (5,29g, 31,8 mmol) y 4-metilmorfolina (3,49 ml, 31,8 mmol) en isopropanol (76,0 ml) se calentó a 90 °C durante toda una noche. La mezcla se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el 3-etil 5-metil 2-amino-4-(croman-6-il)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato en bruto que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,00 - 6,87 (m, 3 H), 6,64 - 6,58 (m, 1 H), 6,20 (s a, 2 H), 4,83 - 4,77 (m, 1 H), 4,15 - 4,05 (m, 4 H), 3,71 - 3,63 (m, 3 H), 2,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,27 - 2,16 (m, 3 H), 1,99 - 1,93 (m, 2 H), 1,27 - 1,22 (m, 3 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 373,3(M+1). Una solución de 3-etil 5-metil 2-amino-4-(croman-6-il)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato en bruto en diclorometano (DCM) (216ml) se trató con DDQ (7,22g, 31,8 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente (la mezcla se volvió de color oscuro dentro de un minuto). La mezcla se filtró sobre Celite™. El filtrado se diluyó con bicarbonato sódico saturado y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano al 0-100 %/EA) para proporcionar 5-metil 2-amino-4-(croman-6-il)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (7,64 g, 20,63mmol, rendimiento del 64,9%) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,86 (d, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,23 - 6,02 (m, 2 H), 4,17 (t, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 3,99 - 3,77 (m, 2 H), 3,52 - 3,43 (m, 3 H), 2,73 (s a, 2 H), 2,45 - 2,35 (m, 3 H), 1,98 (s a, 2 H), 0,83 - 0,67 (m, 3 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 371,3 (M+1).

## Etapa D

## 6-amino-4-(croman-6-il)-5-formil-2-metilnicotinato de metilo

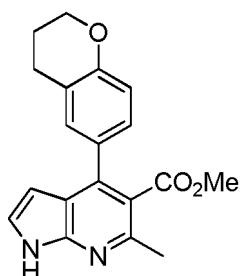


Una solución enfriada con hielo de Red-Al, solución al 65 % en peso en tolueno (12,58 ml, 41,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (188 ml) se trató con una solución de 5-metil 2-amino-4-(croman-6-il)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (7,64g, 20,63 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (31,4 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se inactivó con agua (32 ml), después se añadió NaOH al 15 % (16 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos (sólidos formados). La mezcla se filtró y después el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró para proporcionar el 6-amino-4-(croman-6-il)-5-(hidroximetil)-2-metilnicotinato de metilo en bruto en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,87 - 6,72 (m, 3 H), 5,35 - 5,19 (m, 2 H), 4,50 - 4,41 (m, 2 H), 4,25 - 4,18 (m, 2 H), 3,50 - 3,45 (m, 3 H), 2,78 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,06 - 2,00 (m, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 329,26 (M+1).

Una mezcla del 6-amino-4-(croman-6-il)-5-(hidroximetil)-2-metilnicotinato de metilo en bruto en diclorometano (DCM) (264 ml) se trató con PCC (5,78 g, 26,8 mmol) y la mezcla se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite™ y el filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 6-amino-4-(croman-6-il)-5-formil-2-metilnicotinato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (4,5 g, 13,79 mmol, rendimiento del 66,8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,26 - 4,23 (m, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 2,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,08 - 2,02 (m, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 327,25 (M+1).

## Etapa E

## 4-(croman-6il)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo

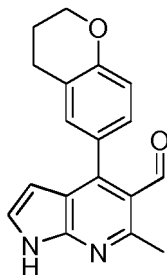


Una mezcla de 6-amino-4-(croman-6-il)-5-formil-2-metilnicotinato de metilo (4,5g, 13,79 mmol) y carbonato de cesio

(8,99 g, 27,6 mmol) en metanol (180 ml) se calentó a 55 °C y después se trató con TMSCHN<sub>2</sub>, solución 2,0 M en hexanos (27,6 ml, 55,2 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante varios minutos hasta que la CLEM y la TLC mostraron que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto (4,3 g, 13,34 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,34 (s a, 1 H), 7,28 - 7,21 (m, 2 H), 6,93 - 6,87 (m, 1 H), 6,48 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 4,30 - 4,25 (m, 2 H), 3,72 - 3,68 (m, 3 H), 2,90 - 2,83 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,12 - 2,05 (m, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 323,24 (M+1).

## Etapa F

## 10 4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído

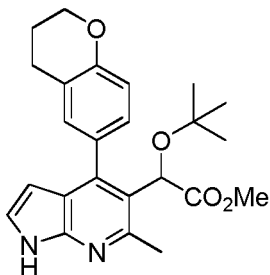


Una mezcla enfriada con hielo de 4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (519 mg, 90 %, 1,449 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se trató con LAH (4,35ml, 4,35 mmol) (2:00 pm) y la mezcla se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (160 μl), después se agitó varios minutos. Después, se añadió NaOH al 15 % (160 μl) y se agitó varios minutos. Finalmente, se añadió agua (480 μl) y se agitó 5 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite™ y el filtrado se concentró para proporcionar el (4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)metanol en bruto que se usó sin purificación adicional: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,51 (s a, 1 H), 7,26 - 7,15 (m, 3 H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,31 - 4,26 (m, 2 H), 2,91 - 2,83 (m, 5 H), 2,13 - 2,07 (m, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 295,26 (M+1).

Una mezcla de (4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)metanol en diclorometano (DCM) (10 ml) se trató con PCC (469 mg, 2,174 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se estimó completa mediante CLEM. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. Se purificó la mitad del residuo sobre una columna corta de gel de sílice (7,5 gramos, hex al 0-100 %/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (159 mg, 0,544 mmol, 37,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. El resto, 212 mg de aldehído en bruto, se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,12 (s, 1 H), 7,38 - 7,31 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,33 - 4,27 (m, 2 H), 2,99 (s a, 3 H), 2,88 (t, 2 H), 2,10 (quint., *J* = 5,7 Hz, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 293,24 (M+1).

## Etapa G

## 30 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo



Una mezcla enfriada con hielo de 4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (159 mg, 0,544 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) se trató con yoduro de cinc (347 mg, 1,088 mmol) y después cianuro de trimetilsililo (0,73 ml, 5,44 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se diluyó con DCM, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el producto de TMS-cianohidrina en bruto en forma de un residuo de color amarillo que se usó como tal.

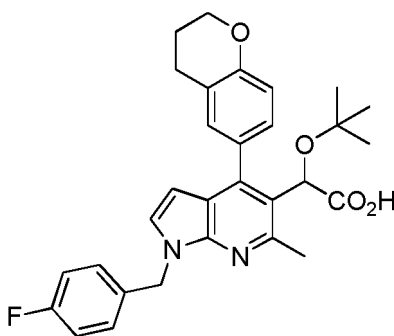
Una mezcla del producto de TMS-cianohidrina en bruto en metanol (2,5 ml) se enfrió a 0 °C y después se trató con ácido sulfúrico (1,28 ml, 23,99 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo (80 °C) durante toda una noche. La mezcla se concentró y se añadió agua. La mezcla se neutralizó mediante NaHCO<sub>3</sub> saturado y después se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato

sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo en bruto en forma de un residuo de color amarillo. CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 353,26 (M+1).

Una solución de 2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo en bruto en t-BuOAc (22ml) se trató con ácido perclórico (0,131 ml, 2,176 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30-60 minutos hasta que la CLEM indicó que la reacción estaba casi completada (conversión al 70-90 % al producto deseado). Después, la mezcla se enfrió en un baño con hielo, se inactivó con bicarbonato sódico saturado y después se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hex al 0-50 %/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (75mg, 0,184 mmol, 33,8%). RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 11,10 (d, 1 H), 7,29 - 7,16 (m, 3 H), 6,92 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 6,24 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 4,36 - 4,23 (m, 2 H), 3,81 - 3,73 (m, 3 H), 2,96 - 2,79 (m, 2 H), 2,78 - 2,72 (m, 3 H), 2,17 - 2,00 (m, 2 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 409,37 (M+1).

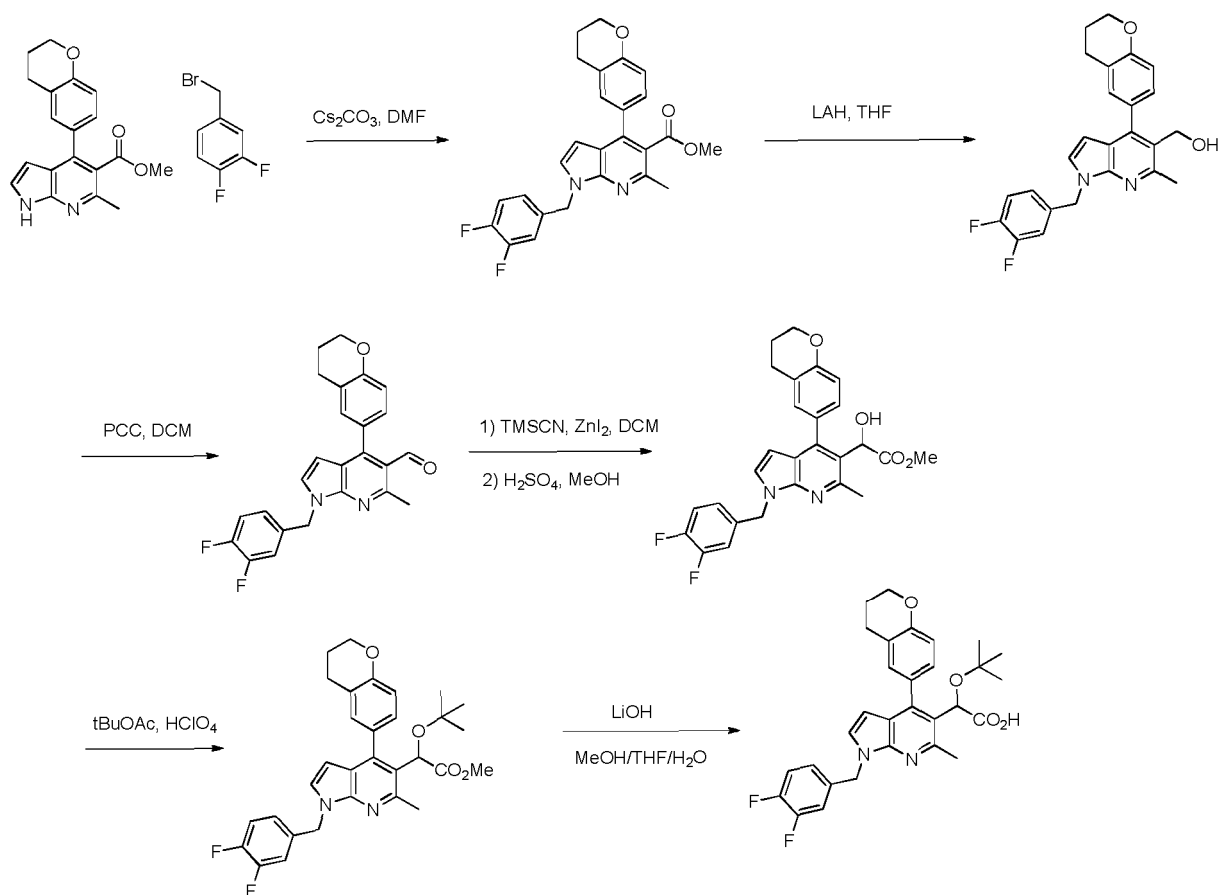
Etapa H

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

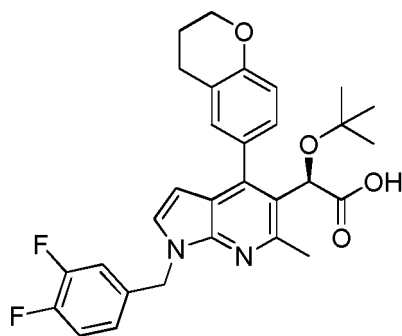


Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo (20 mg, 0,049 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se trató con carbonato de cesio (32 mg, 0,098 mmol) seguido de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (13,88mg, 0,073mmol) y la mezcla se calentó a 80° C durante 80 minutos, tiempo después del cual la reacción se estimó completa por CLEM y TLC. La mezcla se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 517,41 (M+1). Una solución de éster metílico en bruto en MeOH/THF/agua (2:2:1, 0,5ml) se trató con LiOH (18 mg, 0,735 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta que la reacción se estimó completa. La mezcla se concentró; se añadió agua y después se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado purificado (22,5 mg, 0,045 mmol, 91 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 7,23 - 7,16 (m, 1 H), 7,08 - 6,98 (m, 3 H), 6,94 (dd,  $J$  = 5,8, 8,3 Hz, 1 H), 6,30 (dd,  $J$  = 3,5, 10,7 Hz, 1 H), 5,66 - 5,54 (m, 2 H), 5,53 - 5,44 (m, 1 H), 4,29 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 2 H), 2,97 - 2,80 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,15 - 2,03 (m, 2 H), 1,05 - 0,87 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 503,32 (M+1).

### Esquema 3

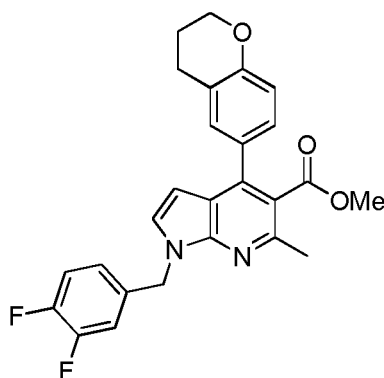
**Ejemplo 28**

**ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



## 5 Etapa A

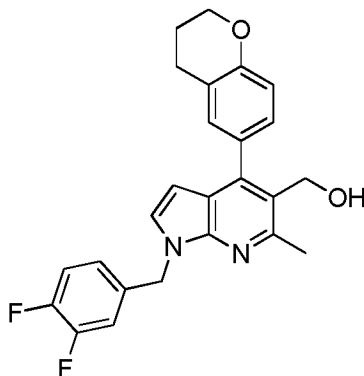
*4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo*



Una mezcla de 4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,943 g, 2,93 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (6,0 ml) se trató con carbonato de cesio (1,906 g, 5,85 mmol) y después 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (0,561 ml, 4,39 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 75 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con agua y salmuera. El agua que se usó para el lavado se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar un residuo de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,25 - 7,17 (m, 2 H), 7,14 - 6,99 (m, 3 H), 6,96 (ddd, J = 2,0, 4.1, 6,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,30 - 4,20 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,14 - 1,96 (m, 2 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 449 (M+1).

#### Etapa B

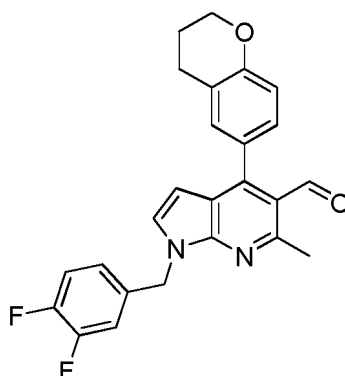
*(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol*



Una solución enfriada con hielo de 4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1,019 g, 2,272 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se trató con hidruro de aluminio y litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (6,82 ml, 6,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua (259 µl) y la mezcla se agitó 5 minutos. Después, se añadió NaOH al 15 % (259 µl) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Finalmente, se añadió (777 µl), la mezcla se diluyó con acetato de etilo y después se agitó 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite™ y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo de color blanquecino: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,24 - 7,15 (m, 2 H), 7,14 - 7,01 (m, 3 H), 6,98 (dt, J = 2,0, 4,0 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,74 (d, J = 3,9 Hz, 2 H), 4,35 - 4,21 (m, 2 H), 2,93 - 2,74 (m, 5 H), 2,18 - 1,96 (m, 2 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 421 (M+1).

#### Etapa C

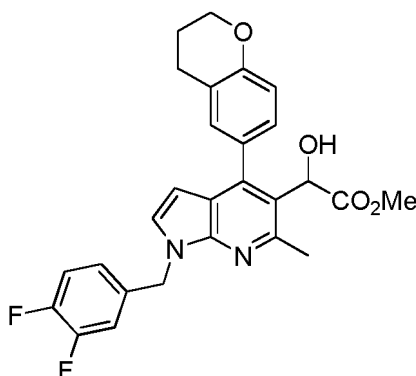
*4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído*



Una mezcla de 4-(croman-6-yl)-1-(3,4-difluorobenzil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (967 mg, 2,300 mmol) en diclorometano (DCM) (24 ml) se trató con PCC (644 mg, 2,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Celite™ y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,11 (s, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,04 (m, 4 H), 7,04 - 6,97 (m, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 4,37 - 4,20 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,20 - 1,96 (m, 2 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 419 (M+1).

#### 10 Etapa D

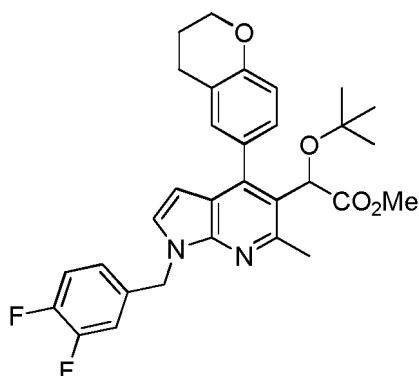
*2-(4-(croman-6-yl)-1-(3,4-difluorobenzil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo*



Una mezcla enfriada con hielo de 4-(croman-6-yl)-1-(3,4-difluorobenzil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (674 mg, 1,611 mmol) en diclorometano (DCM) (16 ml) se trató con yoduro de cinc (1028 mg, 3,22 mmol), seguido de TMSCN (2,159 ml, 16,11 mmol) y la mezcla se a temperatura del baño con hielo durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar la TMS-cianohidrina en forma de un residuo de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La TMS-cianohidrina en bruto en metanol (6,0 ml) se enfrió a 0 °C y después se trató con ácido sulfúrico (2,0 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante toda una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua, seguido de salmuera. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta un residuo de color oscuro usado en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

#### Etapa E

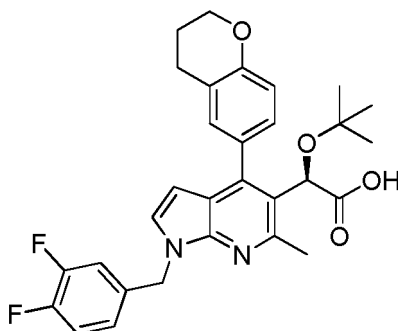
*2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-yl)-1-(3,4-difluorobenzil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo*



Una mezcla de 2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (784 mg, 1,638 mmol) en acetato de t-butilo (36 ml) se trató con ácido perclórico (0,394 ml, 6,55 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se inactivó añadiendo NaOH al 15 % y después se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,30 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,23 - 7,06 (m, 3 H), 7,06 - 6,95 (m, 2 H), 6,90 (dd, *J* = 5,3, 8,4 Hz, 1 H), 6,20 (dd, *J* = 3,5, 10,0 Hz, 1 H), 5,52 - 5,34 (m, 3 H), 4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 3 H), 2,93 - 2,74 (m, 2 H), 2,71 (d, *J* = 2,7 Hz, 3 H), 2,15 - 1,96 (m, 2 H), 0,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 535 (M+1).

#### Etapa F

ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

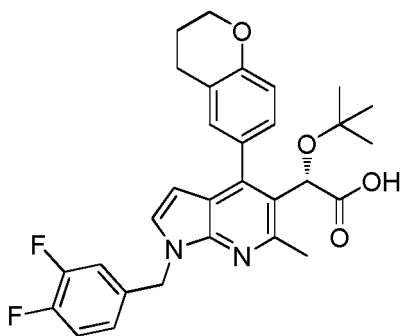


Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo (598 mg, 1,119 mmol) e hidróxido de litio (268 mg, 11,19 mmol) en metanol (6,0 ml), tetrahidrofurano (THF) (6,00 ml) y agua (3,0 ml) se calentó a 70 °C durante toda una noche. La mezcla se concentró y después se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto racémico en forma de una espuma de color amarillo pálido (278 mg) después de HPLC preparativa usando una columna Whelk-O (250 mm x 20 mm D.I.; 5 μm) de Regis Technologies (Morton Grove, IL, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 80 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 20 %, que funcionó a 20 ml/min, con colecciones activadas a 290 nm (Tr = 6,46 minutos): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,04 (s a, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,26 - 7,18 (m, 1 H), 7,17 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 6,96 (m, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 6,31 - 6,18 (m, 1 H), 5,64 - 5,55 (m, 1 H), 5,53 - 5,29 (m, 2 H), 4,35 - 4,15 (m, 2 H), 3,00 - 2,77 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,17 - 1,93 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 521 (M+1).

#### Ejemplo 29

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

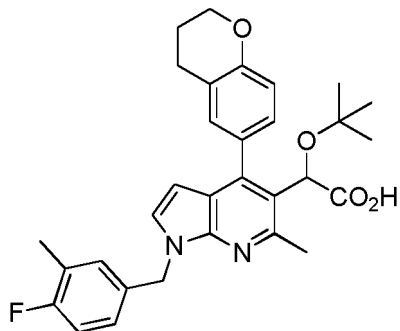




El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 28 para proporcionar un residuo incoloro (292 mg) después de HPLC preparativa usando una columna Whelk-O (250 mm x 20 mm D.I.; 5  $\mu$ m) de Regis Technologies (Morton Grove, IL, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 80 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 20 %, que funcionó a 20 ml/min, con colecciones activadas a 290 nm (Tr = 8,24 minutos): RMN  $^1$ H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 10,05 (s a, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,26 - 7,19 (m, 1 H), 7,17 - 7,06 (m, 2 H), 7,06 - 6,96 (m, 2 H), 6,93 (dd,  $J$  = 5,5, 8,2 Hz, 1 H), 6,30 - 6,16 (m, 1 H), 5,64 - 5,55 (m, 1 H), 5,55 - 5,31 (m, 2 H), 4,39 - 4,19 (m, 2 H), 2,86 (dd,  $J$  = 5,7, 14,2 Hz, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,24 - 1,96 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 521 (M+1).

### 10 Ejemplo 30

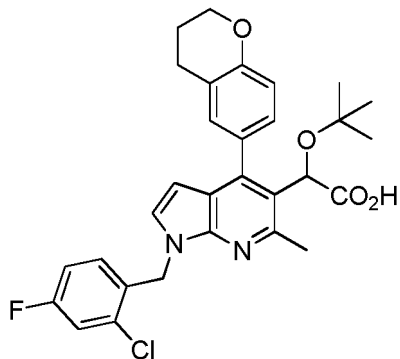
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metilbenceno. RMN  $^1$ H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,43 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 7,17 - 7,03 (m, 3 H), 7,00 - 6,90 (m, 2 H), 6,30 (dd,  $J$  = 3,3, 10,1 Hz, 1 H), 5,63 - 5,53 (m, 2 H), 5,49 - 5,38 (m, 1 H), 4,29 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 2 H), 2,97 - 2,82 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,14 - 2,04 (m, 2 H), 1,03 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 517,38 (M+1).

### Ejemplo 31

20 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)acético**

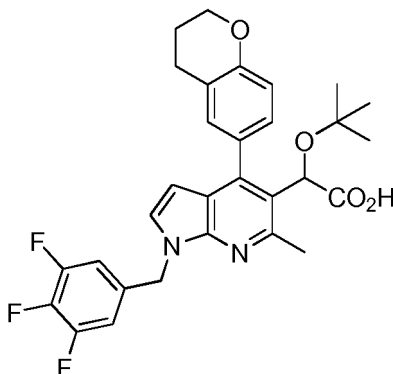


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno. RMN  $^1$ H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,43 (m, 1 H), 7,25 - 7,15 (m, 2 H), 7,13 - 7,06 (m, 2 H), 6,97 - 6,88 (m, 2 H), 6,29 (dd,  $J$  = 3,5, 11,7 Hz, 1 H), 5,70 - 5,63 (m, 1 H), 5,61 - 5,51 (m, 2 H), 4,32 - 4,26

(m, 2 H), 2,96 - 2,80 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,16 - 2,04 (m, 2 H), 1,02 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 537,33 (M+1).

### Ejemplo 32

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



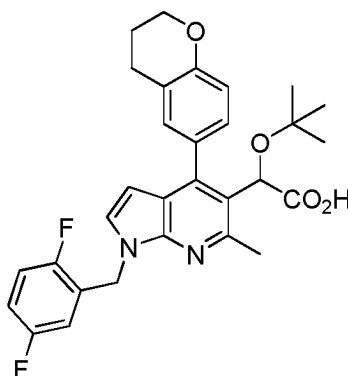
5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3,4,5-trifluorobencilo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,43 (m, 1 H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 7,07 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1 H), 6,97 - 6,87 (m, 3 H), 6,35 (dd,  $J$  = 3,3, 11,3 Hz, 1 H), 5,60 - 5,42 (m, 3 H), 4,29 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2 H), 2,92 - 2,80 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,15 - 2,07 (m, 2 H), 1,01 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 539,34 (M+1).

10

### Ejemplo 33

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



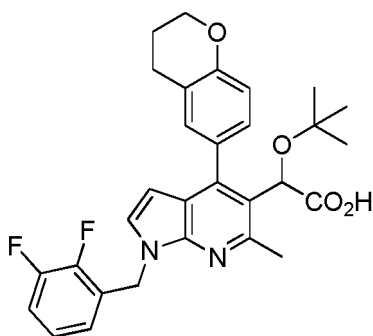
15

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2,5-difluorobencilo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,41 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 7,14 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1 H), 7,06 (td,  $J$  = 4,5, 9,3 Hz, 1 H), 7,01 - 6,92 (m, 3 H), 6,32 (dd,  $J$  = 3,5, 11,3 Hz, 1 H), 5,64 - 5,53 (m, 3 H), 4,29 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 2 H), 2,96 - 2,80 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,09 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2 H), 1,03 - 0,90 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 521,36 (M+1).

20

### Ejemplo 34

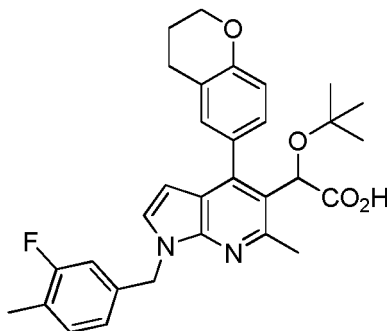
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2,3-difluorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,43 (m, 1 H), 7,20 - 7,04 (m, 5 H), 6,94 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 1 H), 6,32 (dd, J = 3,5, 11,1 Hz, 1 H), 5,75 - 5,53 (m, 3 H), 4,33 - 4,26 (m, 2 H), 3,00 - 2,81 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,17 - 2,07 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 521,33 (M+1).

### Ejemplo 35

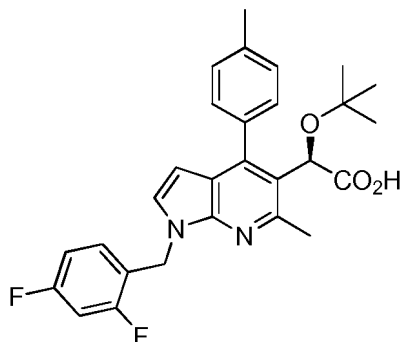
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6il)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3-fluoro-4-metilbencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,21 (dd, J = 1,9, 10,8 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,99 - 6,89 (m, 3 H), 6,28 (dd, J = 3,5, 11,5 Hz, 1 H), 5,60 - 5,56 (m, 1 H), 5,56 - 5,39 (m, 2 H), 4,28 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 2,95 - 2,80 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,09 (d, 2 H), 1,03 - 0,88 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 517,38 (M+1).

### Ejemplo 36

#### ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético



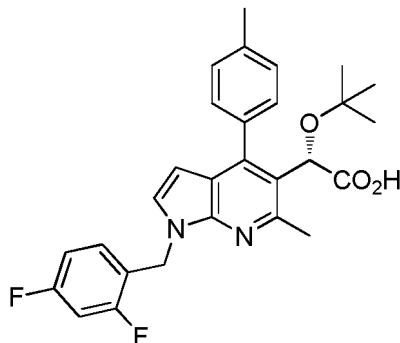
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno, pero finalmente se aisló por HPLC preparativa usando una columna IC (250 mm x30 mm D.I.; 5µm) de Chirla Technologies (West Chester, PA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 95% que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 5%, que funcionó a 42,5 ml/min, con colecciones activadas a 300 nm (Tr = 6,44 minutos): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,65 - 7,60 (m, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 1 H), 7,35 - 7,28 (m, 3 H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,89 - 6,79 (m, 2 H), 6,23 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,61 - 5,55 (m, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 5,52 - 5,45 (m, 1 H), 2,76

25

(s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 479,35 (M+1)$ .

### Ejemplo 37

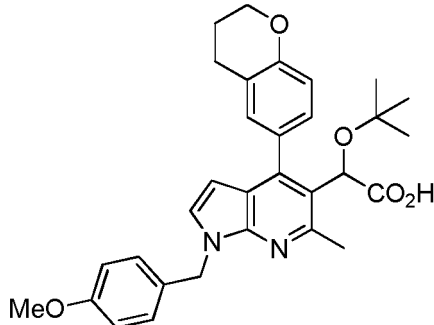
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno, pero finalmente se aisló por HPLC preparativa usando una columna IC (250 mm x30 mm D.I.; 5 $\mu$ m) de Chirla Technologies (West Chester, PA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 95% que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 5%, que funcionó a 42,5 ml/min, con colecciones activadas a 300 nm (Tr = 7,33 minutos): RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,61 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,28 (m, 3 H), 7,12 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H), 6,89 - 6,77 (m, 2 H), 6,23 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H), 5,63 - 5,56 (m, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 5,52 - 5,45 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,99 - 0,89 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 479,38 (M+1)$ .

### Ejemplo 38

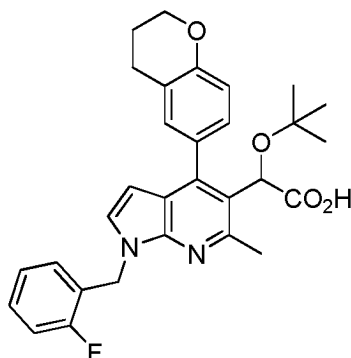
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato y cloruro de 4-metoxibencilo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 7,03 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1 H), 6,93 (dd,  $J = 6,1,8,3$  Hz, 1 H), 6,88 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,25 (dd,  $J = 3,5, 11,3$  Hz, 1 H), 5,60 - 5,49 (m, 2 H), 5,47 - 5,38 (m, 1 H), 4,28 (t,  $J = 4,9$  Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,95 - 2,79 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,10 - 2,04 (m, 2 H), 1,01 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 515,38 (M+1)$ .

### Ejemplo 39

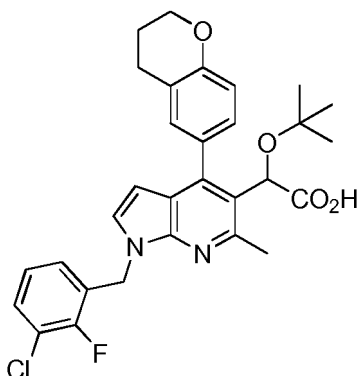
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2-fluorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,28 - 7,17 (m, 3 H), 7,15 - 7,06 (m, 3 H), 6,93 (dd, *J* = 5,1, 8,4 Hz, 1 H), 6,27 (dd, *J* = 3,5, 11,7 Hz, 1 H), 5,67 - 5,51 (m, 3 H), 4,32 - 4,25 (m, 2 H), 2,98 - 2,81 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,13 - 2,06 (m, 2 H), 1,02 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 503,51 (M+1).

#### Ejemplo 40

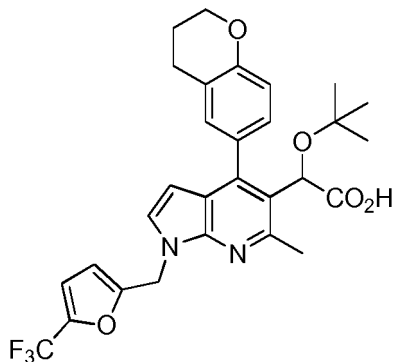
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,42 (m, 1 H), 7,38 - 7,31 (m, 1 H), 7,24 - 7,11 (m, 3 H), 7,06 - 7,00 (m, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 4,5, 8,4 Hz, 1 H), 6,30 (dd, *J* = 3,5, 11,5 Hz, 1 H), 5,71 - 5,52 (m, 3 H), 4,33 - 4,26 (m, 2 H), 2,95 - 2,81 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,14 - 2,03 (m, 2 H), 1,01 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 537,4 (M+1).

#### Ejemplo 41

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

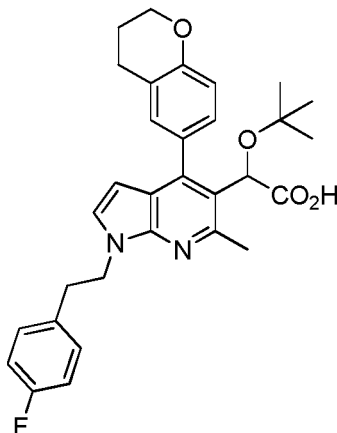


20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 5-(trifluorometil)furan-2-ilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,40 (m, 1 H), 7,24 - 7,17 (m, 2 H),

6,94 (dd,  $J = 4,0, 8,3$  Hz, 1 H), 6,76 - 6,71 (m, 1 H), 6,46 (t,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 6,32 (dd,  $J = 3,5, 12,3$  Hz, 1 H), 5,63 - 5,51 (m, 3 H), 4,32 - 4,26 (m, 2 H), 2,95-2,80 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,15-2,02 (m, 2 H), 1,01 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 543,38$  (M+1).

#### Ejemplo 42

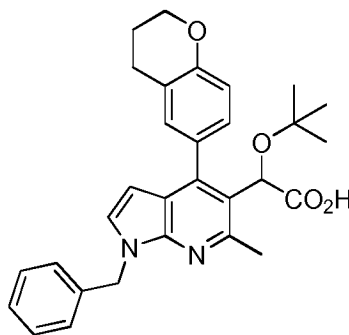
##### 5 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,46 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 7,18 - 7,07 (m, 3 H), 6,99 - 6,89 (m, 4 H), 6,31 (dd,  $J = 3,5, 7,6$  Hz, 1 H), 5,52 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,82 - 4,73 (m, 1 H), 4,68 - 4,58 (m, 1 H), 4,30 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2 H), 3,16 (tc,  $J = 7,0, 14,3$  Hz, 2 H), 2,94 - 2,77 (m, 5 H), 2,15 - 2,04 (m, 2 H), 0,99 - 0,89 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 517,4$  (M+1).

#### Ejemplo 43

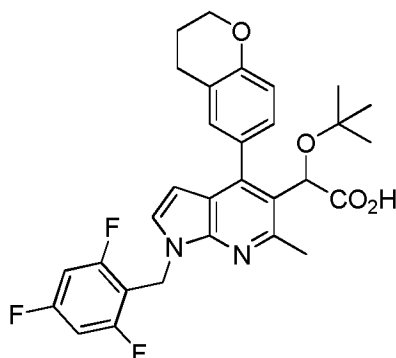
##### 15 **ácido 2-(1-bencil-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato metilo y bromuro de bencilo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,51 - 7,43 (m, 1 H), 7,39 - 7,28 (m, 5 H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 7,06 (t,  $J = 3,3$  Hz, 1 H), 6,94 (dd,  $J = 6,0, 8,2$  Hz, 1 H), 6,29 (dd,  $J = 3,4, 11,6$  Hz, 1 H), 5,66 - 5,48 (m, 3 H), 4,32 - 4,23 (m, 2 H), 2,97 - 2,81 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,15 - 2,06 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 485,37$  (M+1).

#### Ejemplo 44

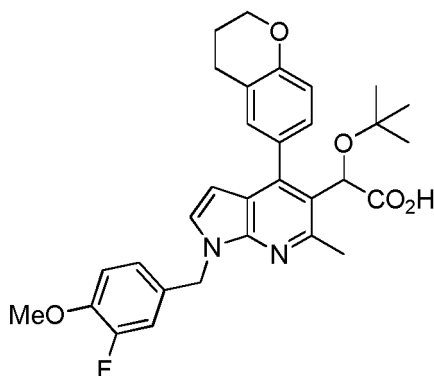
##### **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,41 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 5,6, 8,3 Hz, 1 H), 6,71 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,23 - 6,16 (m, 1 H), 5,61 - 5,42 (m, 3 H), 4,31 - 4,24 (m, 2 H), 2,94 - 2,76 (m, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,13 - 2,05 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 539,33 (M+1).

#### Ejemplo 45

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético**

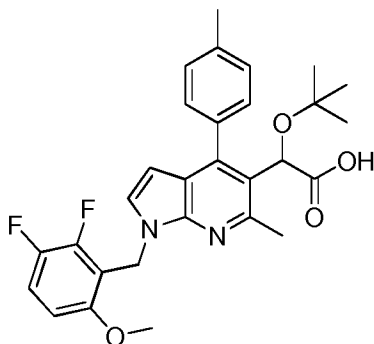


10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3-fluoro-4-metoxibencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 - 7,41 (m, 1 H), 7,25 - 7,18 (m, 1 H), 7,07 - 6,99 (m, 3 H), 6,97 - 6,88 (m, 2 H), 6,31 - 6,23 (m, 1 H), 5,63 - 5,56 (m, 1 H), 5,53 - 5,36 (m, 2 H), 4,32 - 4,26 (m, 2 H), 3,90 - 3,86 (m, 3 H), 2,96 - 2,80 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,14 - 2,04 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 533,28 (M+1).

15

#### Ejemplo 46

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético**

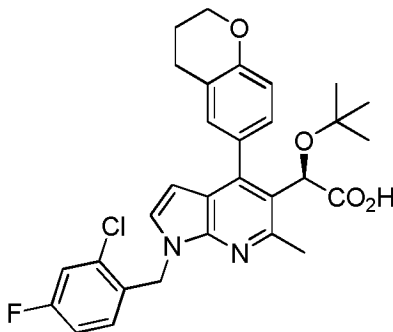


20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 2-(bromometil)-3,4-difluoro-1-metoxibenceno de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 25 en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,43 - 7,38 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 9,2, 10,1 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 6,4, 11,9 Hz, 1 H), 6,24 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 5,48 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,47

(s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 509 (M+1).

#### Ejemplo 47

**ácido** (R)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5

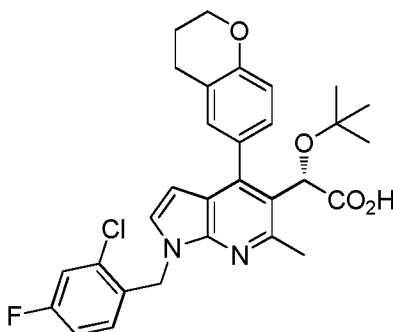
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (R)-metilo y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno, pero finalmente se purificó en una columna ChiralPak ADH (250x30 mm d.i., 5  $\mu$ m; ChiralTechnologies, West Chester, PA) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 12 MPa (140 bar), con MeOH modificado con CO<sub>2</sub> (isopropanol al 25 %, CO<sub>2</sub> al 75 %) entregado en un caudal combinado de 90 g/min en un sistema PIC Preplab 200 SFC (Avignon, Francia). Se hicieron colecciones activadas usando un detector UV-VIs de longitud de onda Knauer a 230 nm (Tr = 3,67 minutos): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,49 - 7,42 (m, 1 H), 7,25 - 7,15 (m, 2 H), 7,13 - 7,06 (m, 2 H), 6,96 - 6,88 (m, 2 H), 6,30 (dd,  $J$  = 3,5, 11,9 Hz, 1 H), 5,70 - 5,63 (m, 1 H), 5,61 - 5,51 (m, 2 H), 4,32 - 4,25 (m, 2 H), 2,95 - 2,79 (m, 2 H), 2,76 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 3 H), 2,15 - 2,04 (m, 2 H), 1,07 - 0,87 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 537,31 (M+1).

10

15

#### Ejemplo 48

**ácido** (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



20

25

25

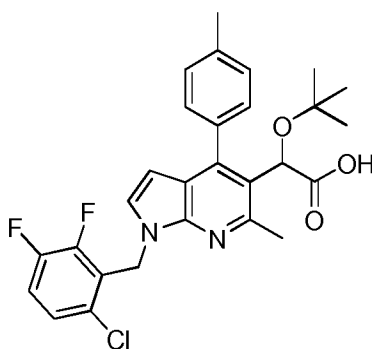
30

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno, pero se purificó en una columna ChiralPak ADH (250x30 mm d.i., 5  $\mu$ m; ChiralTechnologies, West Chester, PA) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 12 MPa (140 bar), con MeOH modificado con CO<sub>2</sub> (isopropanol al 25 %, CO<sub>2</sub> al 75 %) entregado en un caudal combinado de 90 g/min en un sistema PIC Preplab 200 SFC (Avignon, Francia). Se hicieron colecciones activadas usando un detector UV-VIs de longitud de onda Knauer a 230 nm (Tr = 5,52 minutos): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,25 - 7,16 (m, 2 H), 7,14 - 7,05 (m, 2 H), 6,97 - 6,88 (m, 2 H), 6,30 (dd,  $J$  = 3,5, 11,7 Hz, 1 H), 5,71 - 5,63 (m, 1 H), 5,61 - 5,52 (m, 2 H), 4,32 - 4,26 (m, 2 H), 2,96 - 2,79 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,08 (dd,  $J$  = 5,0, 9,5 Hz, 2 H), 1,03 - 0,90 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 537,30 (M+1).

#### Ejemplo 49

**ácido** 2-(terc-butoxi)-2-(1-(6-cloro-2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

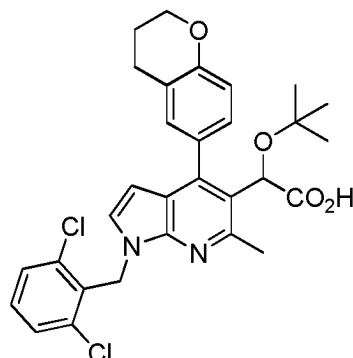




5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 2-(bromometil)-1-cloro-3,4-difluorobenceno de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 25 en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,68 - 7,62 (m, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,31 - 7,25 (m, 1 H), 7,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 8,4, 10,5 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,64 - 5,52 (m, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 513 (M+1).

### Ejemplo 50

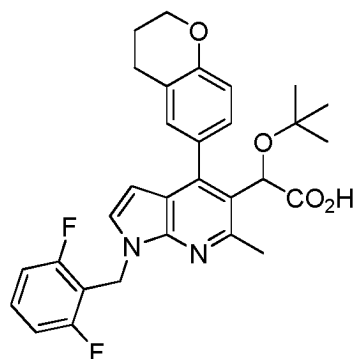
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,6-diclorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2,6-diclorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,37 (m, 3 H), 7,28 - 7,21 (m, 2 H), 6,91 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,83 - 6,78 (m, 1 H), 6,19 - 6,13 (m, 1 H), 5,83 - 5,68 (m, 2 H), 5,62 - 5,56 (m, 1 H), 4,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,94 - 2,77 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,12 - 2,06 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 553,30 (M+1).

### Ejemplo 51

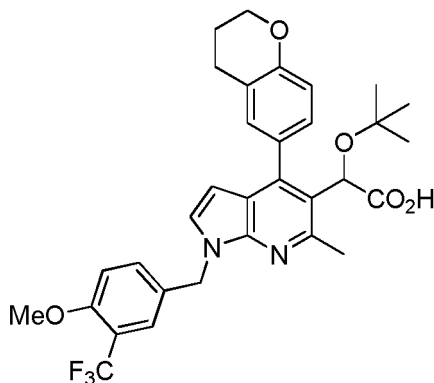
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2,6-difluorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,39 (m, 1 H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 7,23 - 7,16 (m, 1 H), 7,11 - 7,06 (m, 1 H), 6,98 - 6,87 (m, 3 H), 6,22 - 6,16 (m, 1 H), 5,62 - 5,49 (m, 3 H), 4,31 - 4,24 (m, 2 H), 2,93 - 2,77 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,09 - 2,06 (m, 2 H), 1,00 - 0,93 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 521,36 (M+1).

**Ejemplo 52**

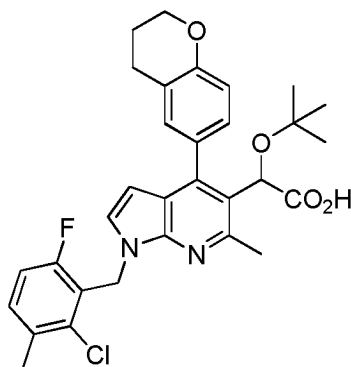
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)bencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,58 (s, 1 H), 7,50 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 - 7,19 (m, 1 H), 7,04 - 7,00 (m, 1 H), 6,98 - 6,89 (m, 2 H), 6,27 - 6,20 (m, 1 H), 5,62 - 5,56 (m, 1 H), 5,53 - 5,44 (m, 1 H), 5,43 - 5,34 (m, 1 H), 4,32 - 4,24 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,96 - 2,79 (m, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,15 - 2,06 (m, 2 H), 1,00 - 0,92 (s, 9 H);CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 583,38 (M+1).

**Ejemplo 53**

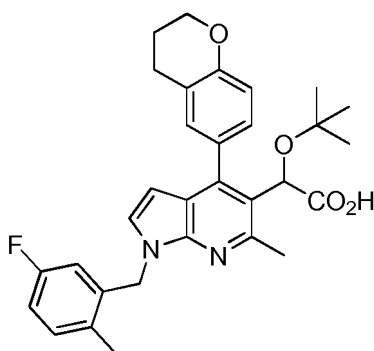
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2-cloro-6-fluoro-3-metilbencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ Dppm 7,49 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 - 7,17 (m, 2 H), 7,02 - 6,88 (m, 3 H), 6,20 - 6,12 (m, 1 H), 5,73 - 5,66 (m, 1 H), 5,66 - 5,55 (m, 2 H), 4,30 - 4,24 (m, 2 H), 2,92 - 2,78 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,12 - 2,06 (m, 2 H), 1,01 - 0,92 (s, 9 H);CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 551,36 (M+1).

**Ejemplo 54**

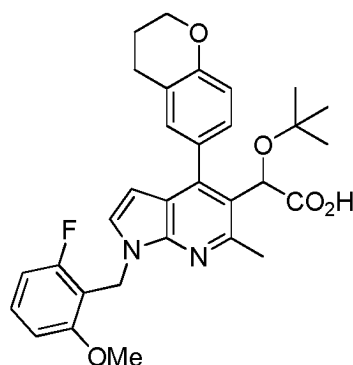
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(5-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(tert-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 5-fluoro-2-metilbencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 - 7,42 (m, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 1 H), 7,18 - 7,12 (m, 1 H), 6,98 - 6,85 (m, 3 H), 6,66 (dt, *J* = 3,3, 9,5 Hz, 1 H), 6,25 (dd, *J* = 3,5, 12,3 Hz, 1 H), 5,62 - 5,56 (m, 1 H), 5,47 - 5,34 (m, 2 H), 4,27 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,94 - 2,77 (m, 2 H), 2,73 - 2,66 (m, 3 H), 2,31 (d, *J* = 3,3 Hz, 3 H), 2,14 - 2,06 (m, 2 H), 1,01 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 517,31 (M+1).

#### Ejemplo 55

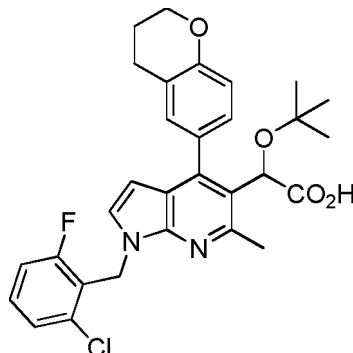
**ácido 2-(tert-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(tert-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2-fluoro-6-metoxibencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,40 (m, 1 H), 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 7,26 - 7,17 (m, 1 H), 7,04 - 6,99 (m, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 6,3, 8,3 Hz, 1 H), 6,78 - 6,69 (m, 2 H), 6,16 - 6,09 (m, 1 H), 5,62 - 5,55 (m, 2 H), 5,50 - 5,42 (m, 1 H), 4,30 - 4,24 (m, 2 H), 3,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 2,94 - 2,78 (m, 2 H), 2,78 - 2,71 (m, 3 H), 2,07 - 2,03 (m, 2 H), 1,01 - 0,93 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 533,37 (M+1).

#### Ejemplo 56

**ácido 2-(tert-butoxi)-2-(1-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

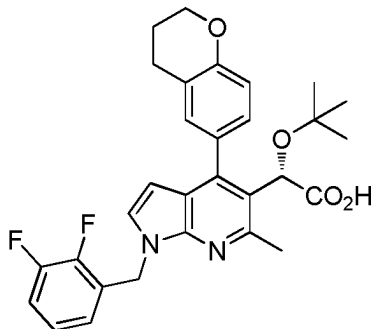


20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(tert-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2-cloro-6-fluorobencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,40 (m, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 2 H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 7,10 - 7,03 (m, 1 H), 7,00 - 6,95 (m, 1 H), 6,91 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,21 - 6,14 (m, 1 H), 5,72 - 5,55 (m, 3 H),

4,31 - 4,24 (m, 2 H), 2,92 - 2,77 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,06 (s, 2 H), 1,02 - 0,92 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 537,38 (M+1).

#### Ejemplo 57

**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5

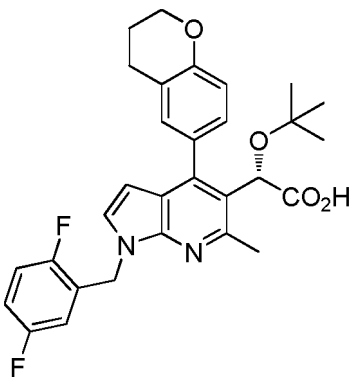
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno, excepto que la mezcla racémica obtenida en la Etapa G se purificó por HPLC preparativa usando una columna IC (250 mm x30 mm D.I.; 5 $\mu$ m) de Chirla Technologies (West Chester, PA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 80 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 20 %, que funcionó a 42,5 ml/min, con colecciones activadas a 280 nm (Tr = 6,80 minutos) para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético. Después se usó ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético como en el Ejemplo 27, Etapa H para proporcionar el he compuesto del título. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,49 - 7,40 (m, 1 H), 7,25 - 7,17 (m, 1 H), 7,15 - 7,06 (m, 2 H), 7,05 - 6,97 (m, 2 H), 6,96 - 6,90 (m, 1 H), 6,28 (dd,  $J$  = 3,6, 12,4 Hz, 1 H), 5,69 - 5,62 (m, 1 H), 5,61 - 5,51 (m, 2 H), 4,32 - 4,25 (m, 2 H), 2,95 - 2,79 (m, 2 H), 2,78 - 2,72 (m, 3 H), 2,14 - 2,04 (m, 2 H), 1,01 - 0,92 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 521,39 (M+1).

10

15

#### Ejemplo 58

**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



20

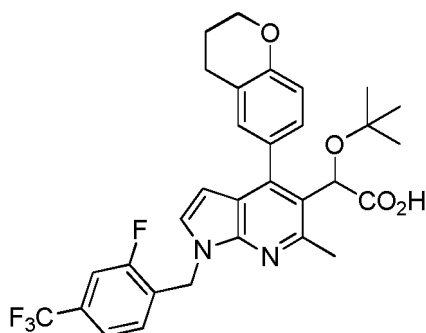
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 2-(bromometil)-1,4-difluorobenceno, excepto que la mezcla racémica obtenida en la Etapa G se purificó por HPLC preparativa usando una columna IC (250 mm x30 mm D.I.; 5 $\mu$ m) de Chirla Technologies (West Chester, PA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 80 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 20 %, que funcionó a 42,5 ml/min, con colecciones activadas a 280 nm (Tr = 6,80 minutos) para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético. Después se usó ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético como en el Ejemplo 27, Etapa H para proporcionar el he compuesto del título. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,50 - 7,41 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 7,14 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1 H), 7,06 (td,  $J$  = 4,5, 9,3 Hz, 1 H), 7,01 - 6,92 (m, 3 H), 6,32 (dd,  $J$  = 3,5, 11,3 Hz, 1 H), 5,64 - 5,53 (m, 3 H), 4,29 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 2 H), 2,96 - 2,80 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,09 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 2 H), 1,03 - 0,90 (s, 9 H).

25

30

#### Ejemplo 59

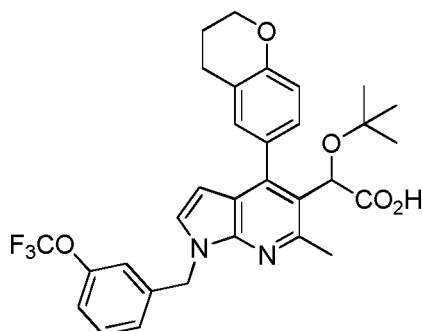
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,41 (m, 1 H), 7,39 - 7,28 (m, 3 H), 7,25 - 7,18 (m, 1 H), 7,14 - 7,10 (m, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 3,9, 8,4 Hz, 1 H), 6,29 (dd, *J* = 3,5, 12,1 Hz, 1 H), 5,70 - 5,62 (m, 1 H), 5,62 - 5,52 (m, 2 H), 4,33 - 4,25 (m, 2 H), 2,96 - 2,77 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,16 - 2,03 (m, 2 H), 1,01 - 0,92 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> =571 (M+1).

### Ejemplo 60

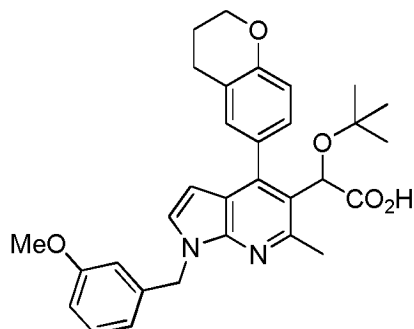
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 - 7,42 (m, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,26 - 7,12 (m, 4 H), 7,06 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,97 - 6,91 (m, 1 H), 6,30 (dd, *J* = 3,5, 11,3 Hz, 1 H), 5,63 - 5,46 (m, 3 H), 4,33 - 4,25 (m, 2 H), 2,97 - 2,79 (m, 2 H), 2,78 - 2,70 (m, 3 H), 2,15 - 2,03 (m, 2 H), 1,03 - 0,88 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> =569,35 (M+1).

### Ejemplo 61

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3-metoxibencil)-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

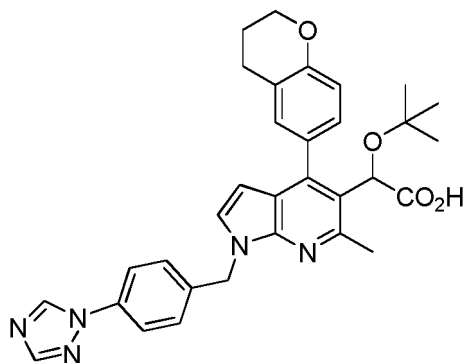


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3-metoxibencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 - 7,43 (m, 1 H), 7,27 - 7,17 (m, 2 H), 7,09 - 7,04 (m, 1 H), 6,96 - 6,91 (m, 1 H), 6,89 - 6,81 (m, 3 H), 6,28 (dd, *J* = 3,5, 10,9 Hz, 1 H), 5,62 - 5,43 (m, 3 H), 4,33 - 4,25 (m, 2 H), 3,78 (d,

$J = 1,2$  Hz, 3 H), 2,96 - 2,80 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,15 - 2,03 (m, 2 H), 1,02 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 515,38 (M+1).

### Ejemplo 62

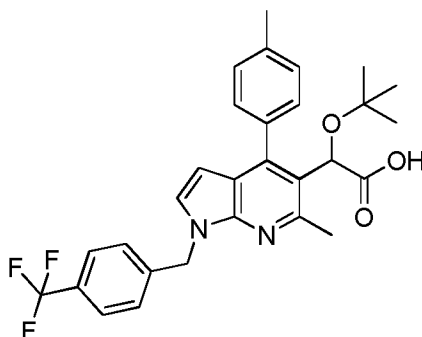
5 **ácido 2-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 8,61 (s a, 1 H), 8,13 (s a, 1 H), 7,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,52 - 7,39 (m, 3 H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 7,12 (t,  $J = 3,1$  Hz, 1 H), 6,95 (dd,  $J = 4,7, 8,4$  Hz, 1 H), 6,37 (dd,  $J = 3,5, 11,3$  Hz, 1 H), 5,80 - 5,70 (m, 1 H), 5,64 - 5,52 (m, 2 H), 4,30 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 2,96 - 2,77 (m, 5 H), 2,16 - 2,05 (m, 2 H), 1,05 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 552,39 (M+1).

### Ejemplo 63

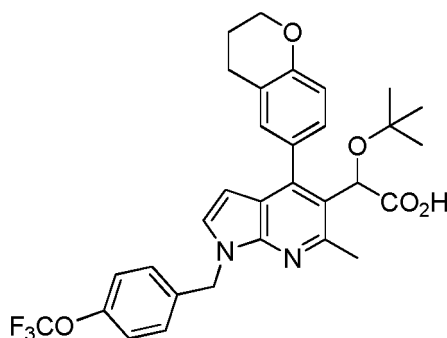
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 25 en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm = 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,44 - 7,32 (m, 5 H), 7,06 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H), 6,28 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H), 5,71 - 5,51 (m, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 511 (M+1).

### Ejemplo 64

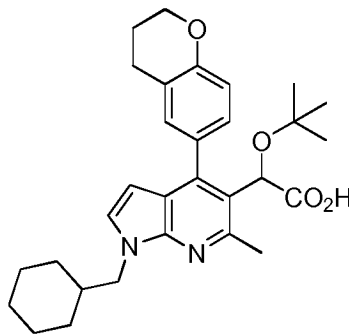
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 - 7,43 (m, 1 H), 7,33 - 7,28 (m, 2 H), 7,26 - 7,15 (m, 3 H), 7,06 (t, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 5,3, 8,4 Hz, 1 H), 6,29 (dd, *J* = 3,5, 11,7 Hz, 1 H), 5,65 - 5,55 (m, 2 H), 5,53 - 5,43 (m, 1 H), 4,32 - 4,26 (m, 2 H), 2,95 - 2,81 (m, 2 H), 2,78 - 2,73 (m, 3 H), 2,14 - 2,05 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 569,19 (M+1).

#### Ejemplo 65

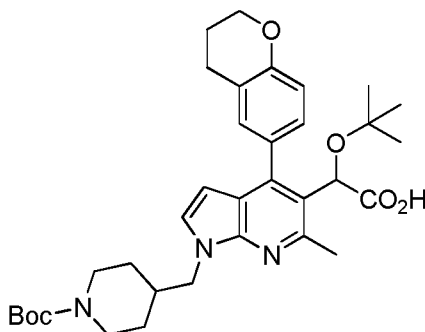
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(ciclohexilmetil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de ciclohexilmetilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 - 7,43 (m, 1 H), 7,21 - 7,12 (m, 2 H), 7,00 - 6,93 (m, 1 H), 6,37 (dd, *J* = 3,4, 7,3 Hz, 1 H), 5,52 (s a, 1 H), 4,39 - 4,27 (m, 3 H), 4,25 - 4,14 (m, 1 H), 2,98 - 2,77 (m, 5 H), 2,17 - 2,04 (m, 2 H), 1,96 (td, *J* = 3,7, 7,2 Hz, 1 H), 1,78 - 1,56 (m, 5 H), 1,31 - 1,15 (m, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 491,47 (M+1).

#### Ejemplo 66

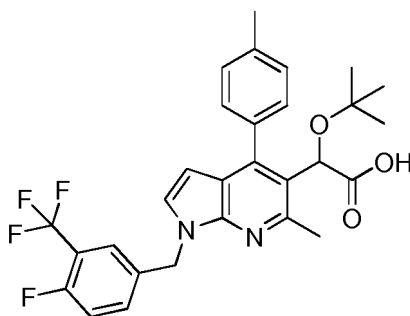
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 27, Etapa H a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,42 (m, 1 H), 7,21 - 7,14 (m, 1 H), 7,12 - 7,08 (m, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 4,9, 8,4 Hz, 1 H), 6,33 (dd, 1 H), 5,53 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 4,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 4,13 (dd, *J* = 7,0, 14,2 Hz, 3 H), 3,50 (s, 1 H), 2,98 - 2,77 (m, 5 H), 2,67 (s a, 2 H), 2,25 - 2,14 (m, 1 H), 2,14 - 2,02 (m, 2 H), 1,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 1,56 (s a, 1 H), 1,50 - 1,42 (m, 10 H), 1,31 - 1,13 (m, 2 H), 0,99 - 0,89 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 592,32 (M+1).

#### Ejemplo 67

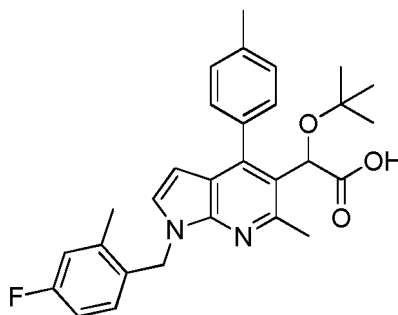
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 25 en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,67 - 7,58 (m, 2 H), 7,48 - 7,38 (m, 2 H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,16 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,26 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,60 - 5,45 (m, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 529 (M+1).

#### Ejemplo 68

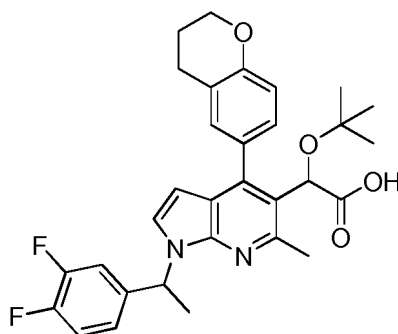
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-(bromometil)-4-fluoro-2-metilbenceno de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 25 en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,37 - 7,30 (m, 2 H), 7,03 (dd, *J* = 6,0, 8,3 Hz, 1 H), 6,96 - 6,83 (m, 3 H), 6,22 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,58 - 5,49 (m, 2 H), 5,44 - 5,37 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 475 (M+1).  
15

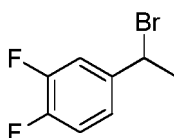
#### Ejemplo 69 y 70

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



Etapa A

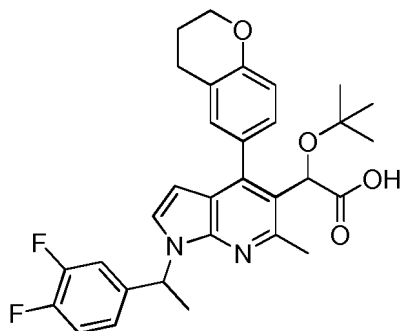
20 4-(1-bromoetil)-1,2-difluorobenceno





Un HBr enfriado con hielo (48 % en peso en agua) (2 ml, 14,73 mmol) se trató con (R)-1-(3,4-difluorofenil)etanol (316 mg, 2 mmol) y se agitó vigorosamente a ta durante 2 horas. La reacción se extrajo con hexano, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 4-(1-bromoetil)-1,2-difluorobenceno (255 mg, 1,154 mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,32 - 7,22 (m, 1 H), 7,20 - 7,07 (m, 2 H), 5,14 (c, *J*=6,9 Hz, 1 H), 2,02 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H).

## Etapa B



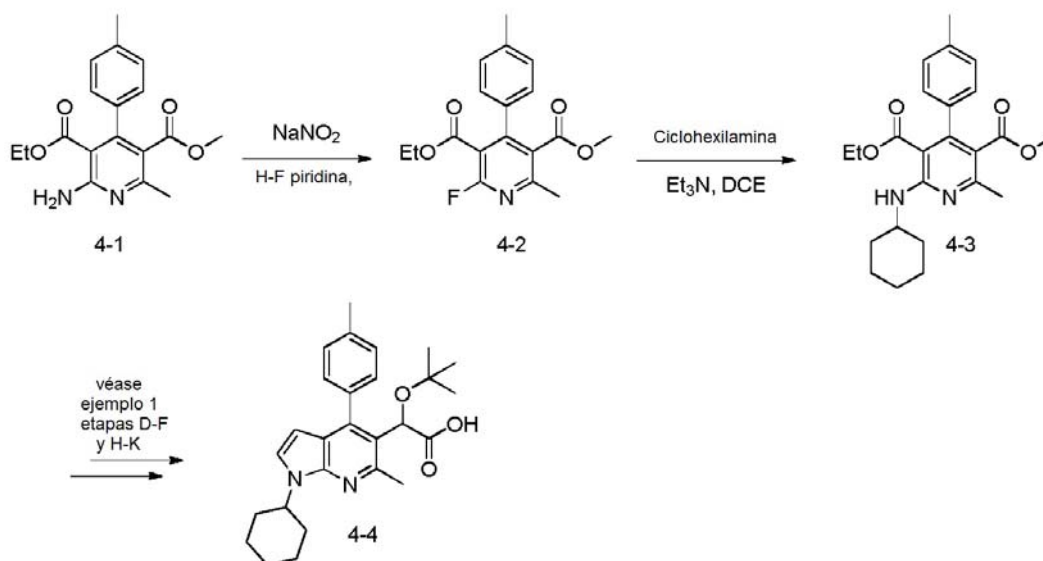
El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 27, Etapa H, excepto que usó acetonitrilo como el disolvente en la primera etapa para dar dos pares de diastereómeros, que se hidrolizaron de manera separada en la segunda etapa. La purificación por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%, 12 min) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Mezcla diastereomérica 1 (Ejemplo 69): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,38 (m, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 1,9, 8,4 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,12 - 7,03 (m, 2 H), 6,98 (s a, 1 H), 6,95 - 6,89 (m, 1 H), 6,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 6,34 - 6,24 (m, 1 H), 5,61 - 5,51 (m, 1 H), 4,34 - 4,20 (m, 2 H), 2,94 - 2,78 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,13 - 2,02 (m, 2 H), 1,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 535 (M+1).

Mezcla diastereomérica 2 (Ejemplo 70): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,41 (s, 1 H), 7,23 - 7,06 (m, 5 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,45 - 6,34 (m, 1 H), 6,29 (dd, *J* = 3,6, 13,0 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,33 - 4,20 (m, 2 H), 2,93 - 2,77 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,08 (s a, 2 H), 1,84 (dd, *J* = 1,8, 7,1 Hz, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 535 (M+1).

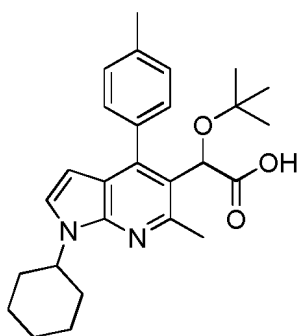
20

## Esquema 4



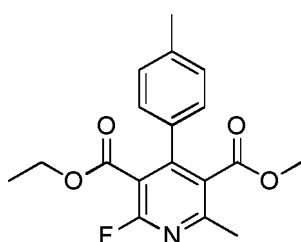
## Ejemplo 71

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-[1-ciclohexil-6-metil-4-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético**



## Etapa A

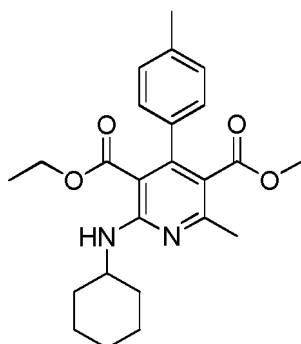
## 5-metil 2-fluoro-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo



- 5 Se disolvió 5-metil 2-amino-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (5,0 g, 15,23 mmol) (Ejemplo 1, Etapa C) en tetrahidrofurano (50ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito sódico (5,25g, 76,15mmol) seguido de HF-Piridina (4,0ml, 160 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por CLEM. Se añadió una solución de acetato de etilo y bicarbonato sódico, el sólido precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 0-30 %/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,91 g, 58 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 2 H) 4,11 (c, J = 7,22 Hz, 2 H) 3,55-3,60 (m, 3 H) 2,55 - 2,59 (m, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 1,03 (t, J = 7,12 Hz, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 332 (M+1).

## Etapa B

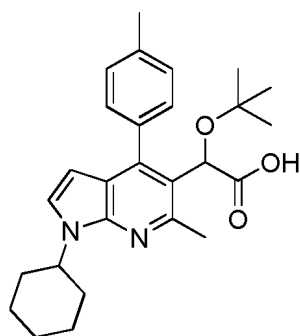
## 5-metil 2-(ciclohexilamino)-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo



- 15 Se disolvió 5-metil 2-fluoro-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de etilo (14 mg, 0,042 mmol) en DCE (1 ml). Se añadieron ciclohexilamina (9,67 µl, 0,085 mmol) y trietilamina (5,89 µl, 0,042 mmol) y la reacción se calentó a reflujo 18 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo y salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título (20 mg) que se usó sin purificación adicional: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 6,97 - 7,07 (m, 2 H) 4,04 -4,19 (m, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 1,96-2,17 (m, 2 H) 1. 55 - 1,93 (m, 4 H) 1,36 - 1,53 (m, 2 H) 1,17 - 1,37 (m, 2 H) 0,56 - 0,71 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 411 (M+1).

## Etapa C

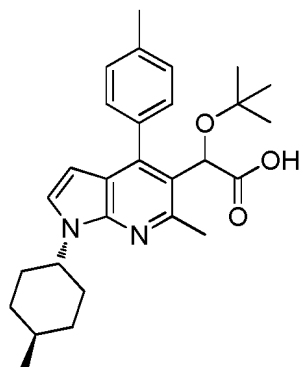
## ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-cydohexil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapas D-F, H, y el Ejemplo 11, el compuesto del título se preparó a partir de 5-metil 2-(ciclohexilamino)-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato 3-etilo en forma de un sólido de color blanco como la sal del ácido trifluoroacético después de la purificación por HPLC de fase inversa (MeCN al 10-100 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,64 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,31 - 7,44 (m, 4 H) 6,41 (d, J = 3,71 Hz, 1H) 5,49 (s a, 1 H) 4,93 - 5,07 (m, 1 H) 4,38 - 4,48 (m, 1 H) 2,88 - 2,94 (m, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,13 - 2,27 (m, 2 H) 1,76 - 1,98 (m, 3 H) 1,50 - 1,75 (m, 4 H) 1,16 - 1,33 (m, 1 H) 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 435 (M+1).

### Ejemplo 72

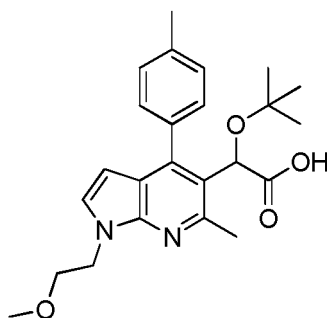
10 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 71 a partir de (1 R, 4R)-4-metilciclohexanamina y 5-metil 2-fluoro-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,44 - 7,30 (m, 4 H), 6,41 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 5,02 - 4,89 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,18 (t, J = 13,9 Hz, 2 H), 1,87 (t, J = 12,8Hz, 2 H), 1,80 - 1,58 (m, 2 H), 1,54 - 1,39 (m, 1 H), 1,38 - 1,21 (m, 2 H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (s, 9H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 449 (M+1).

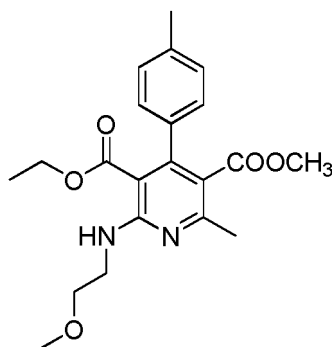
### Ejemplo 73

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



20 Etapa A

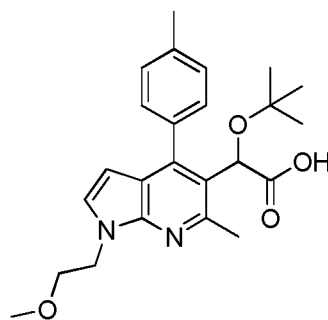
5-metil 2-((2-metoxietil)amino)-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo



- 5 Se combinaron 5-metil 2-fluoro-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (500 mg, 1,51 mmol) (Ejemplo 71, Etapa A), 2-metoxietanamina (5 equiv., 7,55 mmol, 0,65 ml), DIPEA (2 equiv. 3,02 mmol, 0,53 ml) y DCE (5 ml) y se calentaron en un reactor de microondas ajustado a 140 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título a la Etapa A (285 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,49 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,44-3,40 (m, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 0,67 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 387,33 (M+1).

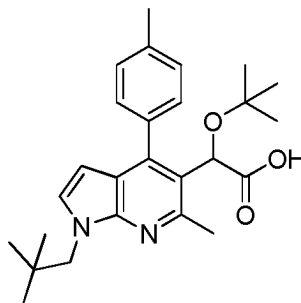
## Etapa B

- 10 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 15 El compuesto del título se hizo de una manera similar como se describe en el Ejemplo 71, Etapa C a partir de 5-metil 2-((2-metoxietil)amino)-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,66-7,00 (m, 5H), 6,16 (m, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,60 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 411,47 (M+1).

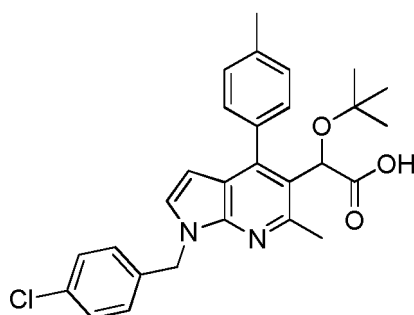
## Ejemplo 74

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-neopentil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 73 a partir de 2,2-dimetilpropan-1-amina y 5-metil 2-fluoro-6-metil-4-(p-tolil)piridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 8,32 (s a, 1 H), 7,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,42 - 7,32 (m, 3 H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,03 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 423 (M+1).

## Ejemplo 75

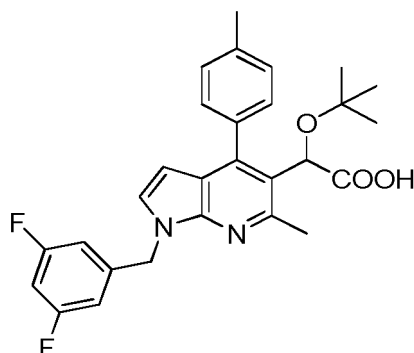
- 25 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que usó 1-(bromometil)-4-clorobenceno, y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>): δ ppm 0,90 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 5,47 (s, 1 H), 5,57 (s a, 2H), 6,30 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 7,20 (d, 2H), 7,30-7,45 (m, 6H), 7,60 (d, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 477 (M+1).

#### Ejemplo 76

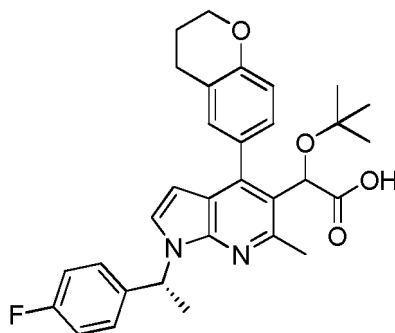
#### ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



10 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1 excepto que usó 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,90 (s, 9 H), 2,47 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 5,46 (s, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 6,25 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,75-6,88 (m, 3 H), 7,32 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 7,36-7,45 (m, 3 H), 7,57-7,63 (m, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

#### Ejemplo 77

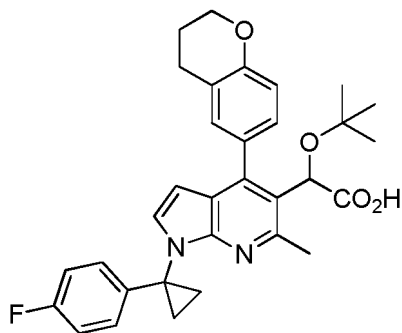
15 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 71, excepto que usó 5-metil 2-amino-4-(croman-6-il)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo (Ejemplo 27, Etapa C) en la Etapa A, y (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina en microondas a 140 °C durante 110 min en la Etapa B. La purificación de la Etapa C proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,50 - 7,34 (m, 2 H), 7,33 - 7,26 (m, 1 H), 7,23 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 6,89 (m, 3 H), 6,55 - 6,44 (m, 1 H), 6,38 - 6,28 (m, 1 H), 5,60 - 5,51 (m, 1 H), 4,29 (t, J = 4,7 Hz, 2 H), 2,98 - 2,72 (m, 5 H), 2,16 - 1,99 (m, 2 H), 1,98 - 1,80 (m, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 517 (M+1).

#### Ejemplo 78

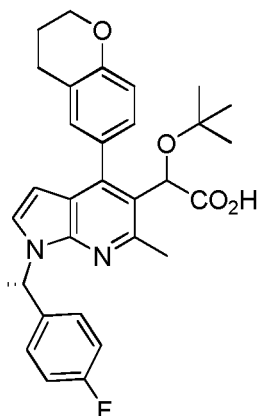
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 72 a partir de 5-metil 4-(croman-6-il)-2-fluoro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 1-(4-fluorofenil)ciclopropanamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 - 7,17 (m, 2 H), 7,11 - 7,04 (m, 2 H), 6,96 - 6,89 (m, 3 H), 6,27 - 6,20 (m, 1 H), 5,59 - 5,54 (m, 1 H), 4,32 - 4,26 (m, 2 H), 2,94 - 2,80 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,13 - 2,04 (m, 2 H), 1,80 - 1,73 (m, 2 H), 1,61 - 1,54 (m, 2 H), 1,00 - 0,92 (s, 9 H); CL/EM ES<sup>+</sup> =529,40 (M+1)

#### Ejemplo 79

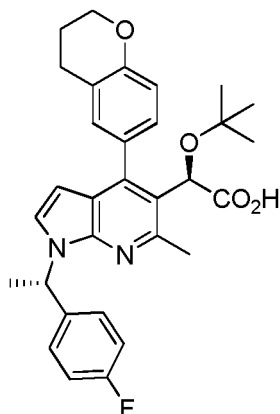
10 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 72 a partir de 5-metil 4-(croman-6-il)-2-fluoro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina. CL/EM ES<sup>+</sup> = 517,41 (M+1).

15 **Ejemplo 80**

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

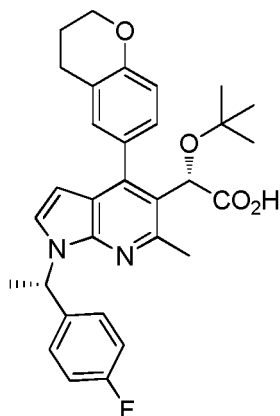


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 72 a partir de 5-metil 4-

(croman-6-il)-2-fluoro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina, pero finalmente se aisló por HPLC de fase inversa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,45 - 7,36 (m, 3 H), 7,19 - 7,12 (m, 2 H), 7,11 - 7,04 (m, 2 H), 6,98 - 6,93 (m, 1 H), 6,56 (c, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 3,7, 8,2 Hz, 1 H), 5,55 - 5,51 (m, 1 H), 4,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,90 - 2,76 (m, 2 H), 2,16 - 2,02 (m, 2 H), 1,88 (dd, *J* = 2,7, 6,8 Hz, 3 H), 1,01 - 0,90 (s, 9 H); CL/EM ES<sup>+</sup> = 517,41 (M+1).

#### Ejemplo 81

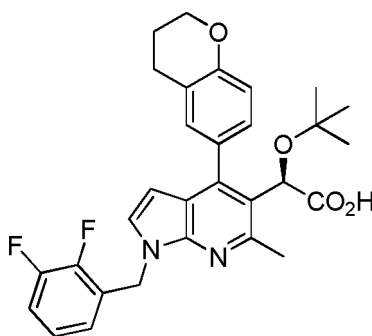
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 72 a partir de 5-metil 4-(croman-6-il)-2-fluoro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina, pero finalmente se aisló por HPLC de fase inversa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,47 - 7,40 (m, 1 H), 7,28 - 7,17 (m, 3 H), 7,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,03 - 6,96 (m, 2 H), 6,95 - 6,90 (m, 1 H), 6,46 - 6,37 (m, 1 H), 6,28 (dd, *J* = 3,6, 11,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 4,32 - 4,25 (m, 2 H), 2,95 - 2,80 (m, 2 H), 2,79 - 2,74 (m, 3 H), 2,14 - 2,03 (m, 2 H), 1,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,01 - 0,91 (s, 9 H); CL/EM ES<sup>+</sup> = 517,38 (M+1).

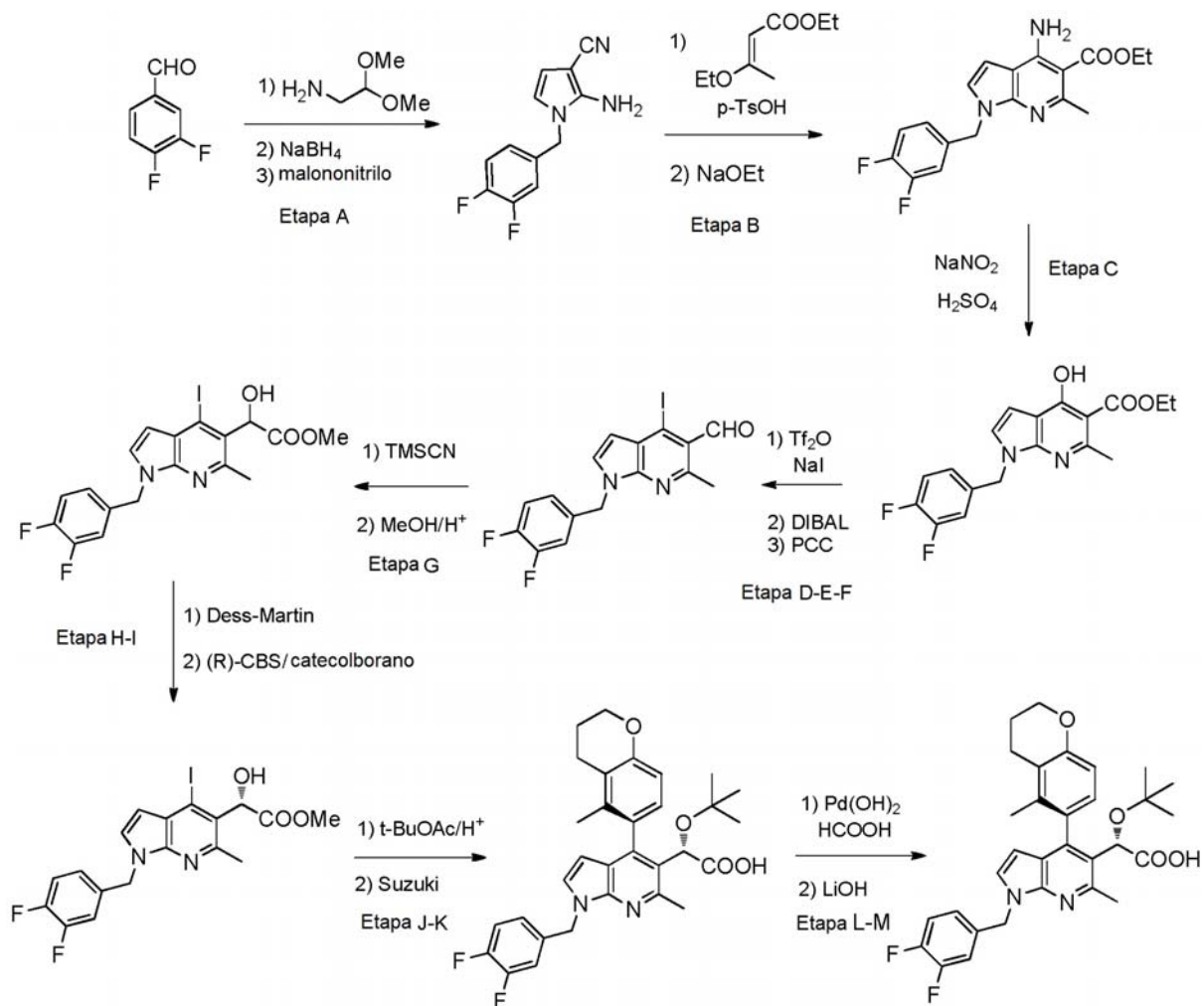
#### Ejemplo 82

**ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



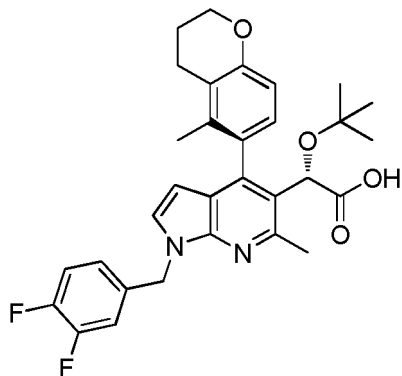
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 28 a partir de 4-(croman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno, pero finalmente se aisló por HPLC preparativa usando una columna (R,R) Whelk-O1 (250 mm x 20 mm D.I.; 5 μm) de Regis Technologies (Morton Grove, IL, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 80 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) y etanol al 20 %, que funcionó a 20 ml/min, con colecciones activadas a 290 nm (Tr = 6,89 minutos): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,40 (m, 1 H), 7,24 - 7,18 (m, 1 H), 7,13 - 7,03 (m, 2 H), 7,03 - 6,88 (m, 3 H), 6,24 (dd, *J* = 3,5, 12,5 Hz, 1 H), 5,65 - 5,55 (m, 2 H), 5,54 - 5,45 (m, 1 H), 4,27 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,93 - 2,75 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,12 - 2,01 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 521,28 (M+1).

Esquema 5



Ejemplo 83

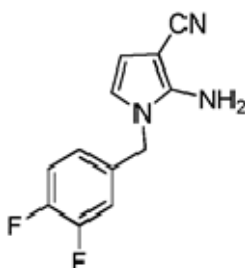
- 5 **ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



Etapa A

2-Amino-1-(3, 4-difluorobencil)-1 H-pirrol-3-carbonitrilo

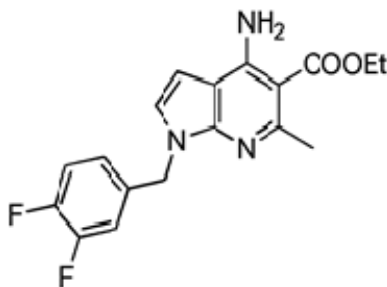




Una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (38,8 ml, 352 mmol) y 2,2-dimetoxietanamina (38,3 ml, 352 mmol) en benceno (450 ml) se calentó a reflujo (130 °C) durante 3 h usando una trampa Dean Stark para separar agua. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió EtOH (450 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones borohidruro sódico (26,6 g, 704 mmol). La agitación a TA continuó durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (1000 ml) y se añadieron malononitrilo (46,5 g, 704 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (242 g, 1407 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió lentamente trietilamina (146 ml, 1056 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h, después se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub>saturado/agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. La purificación con cromatografía en columna proporcionó 2-amino-1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (70 g, 273 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 3,66 - 3,83 (s a, 2 H), 4,87 - 4,95 (s, 2 H), 6,11 - 6,28 (m, 2 H), 6,75 - 7,00 (m, 2 H), 7,00 - 7,35 (m, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 234 (M+1).

#### 15 Etapa B

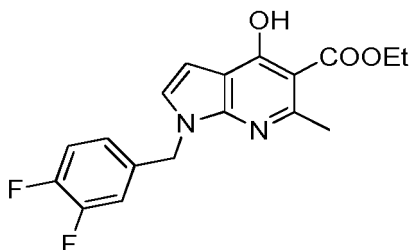
*4-amino-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo*



Una mezcla de 2-amino-1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (20 g, 86 mmol) y tolueno (700 ml) se calentó a reflujo eliminando 30 ml de tolueno usando una trampa Dean-Stark, después se añadieron 3-etoxibut-2-enoato de (E)-etilo (14,9 g, 94 mmol) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (1,6 g, 8,56 mmol). La mezcla se calentó a 155 °C durante 1 h usando una trampa Dean-Stark para eliminar 350 ml de disolvente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota etóxido sódico (41,6 ml, 111 mmol, 21 % en peso/EtOH) y la mezcla se calentó a reflujo (145 °C) durante 1h usando una trampa Dean-Stark para eliminar 100 ml de disolvente. Se añadió agua seguido de HCl 1 M/agua que ajustó el pH ~ 9. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-amino-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (23,1g, 66,8 mmol, rendimiento del 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 4,40 (c, J = 7 Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,3 (s a, 2H), 6,5 (m, 2 H), 6,6 - 7,2 (m, 4 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 346 (M+1).

#### Etapa C

30 *1-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

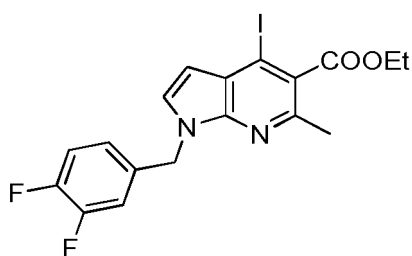


A una solución de 4-amino-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (6 g, 14,8 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución enfiada de ácido sulfúrico (16 ml, 300

mmol) en agua (24 ml) seguido de la adición gota a gota de una solución de nitrito sódico (4,2 g, 60,5 mmol) en agua (12 ml) en 10 min. Después de agitarse durante 1 h a 0 °C y 3 h a TA durante 3 h la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió más nitrito sódico (1,3 g) en agua (3 ml). Después de 2 h a TA se añadió agua fría y la mezcla se filtró lavándose con agua. El sólido se disolvió en MeOH y se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se agitó durante 10 min, después se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se secó al vacío para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (5,02 g, 13,8 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2,86 (s, 3 H) 4,49 (c, J = 7 Hz, 2 H), 5,40 (s a, 2 H), 6,66 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,91-7,15 (m, 4 H), 12,82 (s a, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 347 (M+1).

## 10 Etapa D

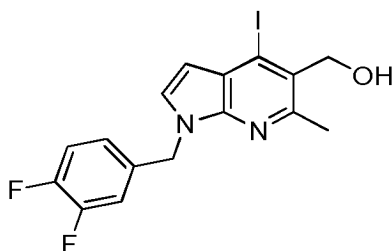
1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo



A una solución de 1-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (5,0 g, 13,7 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió piridina (1,3 ml, 15,77 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota anhídrido triflico (2,55 ml, 15,09 mmol) en ~ 10 min. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se cargó con nitrito sódico (10,28 g, 68,6 mmol) en una porción seguido de la adición gota a gota de ácido clorhídrico (7,54 ml, 15,09 mmol) (2 M/agua). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua y la mezcla se concentró y después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat./agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (6,5 g, 12,68 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color oscuro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 4,48 (c, J = 7 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,39 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 6,86-7,14 (m, 3 H), 7,17 (d, J = 3,71 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 457 (M+1).

## Etapa E

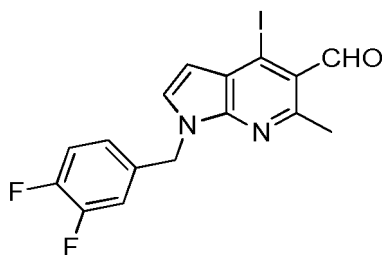
25 1-(3,4-Difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol



Una solución de 1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (6,5 g, 11,40 mmol) en DCM anhidro (110 ml) se enfrió a -55 °C y después se añadió gota a gota DIBAL-H (22,80 ml, 22,80 mmol) (1 M/tolueno) en ~20 min y la mezcla se dejó calentar a 0 °C en 1 h y se mantuvo a 0 °C durante 1h. Se añadió más DIBAL-H (12 ml, 12 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y lentamente, se añadió agua (1,4 ml) seguido de NaOH al 15 %/agua (1,4 ml) y agua (3,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 min, después se filtró a través de un lecho de celite lavándose con diclorometano. El filtrado se concentró y se coevaporó con MeCN, se secó al vacío para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (5,0 g, 9,66 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H y CLEM son consistentes con el propósito de la estructura. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 (s a, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 5,02 (d, J = 2,15 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6,35 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,92-7,12 (m, 3 H), 7,13 (d, J = 3,51 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 415 (M+1).

## Etapa F

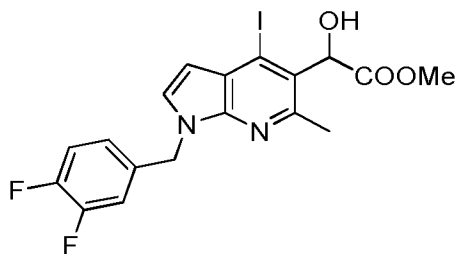
1-(3,4-Difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído



5 A una solución de 1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (5,0 g, 8,45 mmol) en DCM (85 ml) a 0 °C se le añadió PCC (3,64 g, 16,90 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (3,0 g, 6,19 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,91 (s, 3 H), 5,45 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 6,91-7,19 (m, 3 H), 7,22 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), m 10,40 (s, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 413 (M+1).

## Etapa G

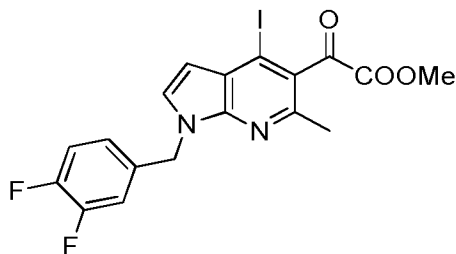
## 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo



10 A una solución de 1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (3,05 g, 6,29 mmol) en DCM (85 ml) a 0 °C se le añadió yoduro de cinc (4,02 g, 12,58 mmol) seguido de TMSCN (3,37 ml, 25,2 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y después a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua fría, se secó (Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se enfrió a 0 °C y se añadió MeOH (85 ml) seguido de la adición de ácido sulfúrico (16,09 ml, 302 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 26 horas, se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua seguido de NaHCO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>), se concentró se secó al vacío para proporcionar 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (3,68 g, 6,23 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite espeso de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,70 (s, 3 H), 3,47 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 5,42-5,59 (m, 2H), 5,91 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,93-7,22 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 473 (M+1).

## Etapa H

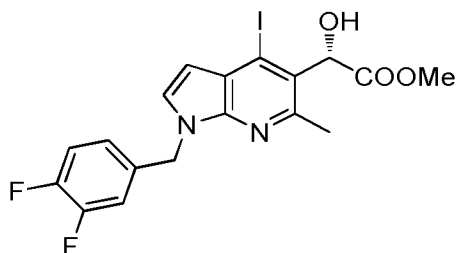
## 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo



25 A una solución de 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (3,68 g, 6,23 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C se le añadió peryodinato de Dess-Martin (3,17 g, 7,48 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado/agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua (2X), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo (3,0 g, 6,06 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 5,45 (s, 2 H), 6,44 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 6,92 - 7,19 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 3,71 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 471 (M+1).

## Etapa I

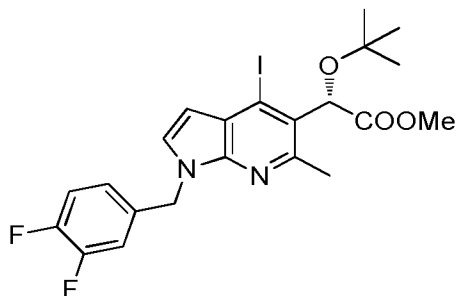
## 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo



5 A una solución de 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo (845 mg, 1,528 mmol) en tolueno anhidro (13 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió (R)-CBS (0,382 ml, 0,382 mmol) (1 M/tolueno) y la mezcla se enfrió a -35 °C (EtOH/hielo seco); lentamente, se le añadió gota a gota catecolborano (4,74 ml, 4,74 mmol) (1 M/THF) durante 1 h 15 min y después se calentó a -10 °C en ~30 min y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M/agua y se añadió EtOAc y la mezcla se agitó a TA durante 5 min., se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, NaOH 1 M/agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (663 mg, 1,334 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de una espuma de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,69 (s, 3 H), 3,46 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 5,40 - 5,62 (m, 2 H), 5,91 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,93 - 7,20 (m, 4 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 473 (M+1). Chirla HPLC (columna Whelk O SS 4,6 x 250 mm con IPA al 25 % en hexano. UV se controló a 215, 254 y 280 nm): ee del 94 %.

## 15 Etapa J

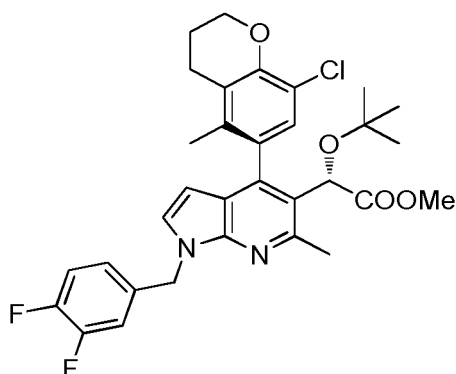
## 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo



20 A una solución de 2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (660 mg, 1,328 mmol) en acetato de terc-butilo (15 ml, 111 mmol) se le añadió gota a gota en ~ 5 min, ácido perclórico (0,456 ml, 5,31 mmol) (reactivo al 70 %) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (551 mg, 1,032 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 2,74 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 5,40 (d, J = 2,15 Hz, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 6,36 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,92 - 7,17 (m, 4 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 529 (M+1).

## Etapa K

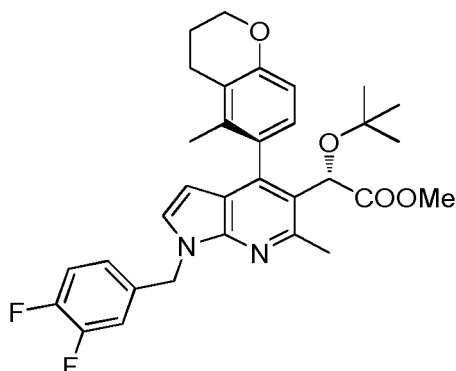
## 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



5 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (550 mg, 1,041 mmol) en DMF anhidro (9 ml) se le añadió 2-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (353 mg, 1,145 mmol), carbonato potásico (432 mg, 3,12 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min seguido por la adición de tetraquis (150 mg, 0,130 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se añadió agua. Después de agitarse durante 5 min la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se purificó en columna para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (465 mg, 0,718 mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (s, 9 H), 1,57 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,12 - 2,23 (m, 2 H), 2,66 - 2,97 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 4,36 (t, J = 5,17 Hz, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 5,26 - 5,70 (m, 2 H), 5,94 (s a, 1 H), 6,92 - 7,21 (m, 5 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 584 (M+1).

## Etapa L

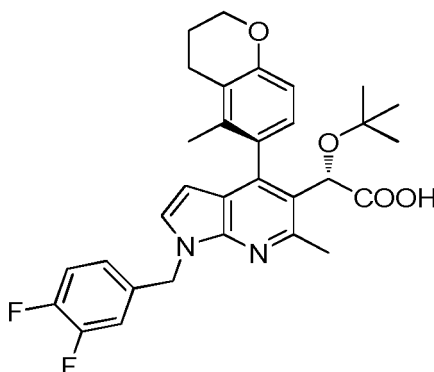
15 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



20 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (460 mg, 0,789 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió trietilamina (0,550 ml, 3,94 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono [20 % en peso, 100 mg, 0,142 mmol] y la mezcla se calentó a 60 °C; se añadió gota a gota ácido fórmico (0,151 ml, 3,94 mmol) en 5 min y la agitación a 60 °C continuó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de Celite™. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se secó para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (433 mg, 0,710 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (s, 9 H), 1,50- 1,70 (m a, 3 H), 1,78 - 1,96 (m, 3 H), 2,09 - 2,23 (m, 2 H), 2,61 - 2,98 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,24 (t, J = 5,27 Hz, 2 H), 5,21 (s, 1 H), 5,25 - 5,66 (m, 2 H), 5,94 (s a, 1 H), 6,67 - 7,24 (m, 6 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 549 (M+1).

## Etapa M

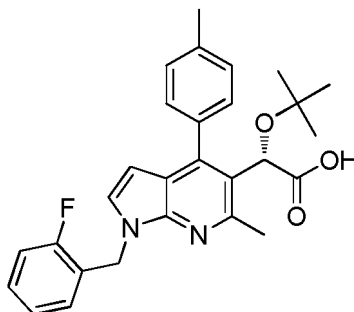
ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético



A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (430 mg, 0,784 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml)/MeOH (4 ml)/agua (2 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (329 mg, 7,84 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se acidificó a pH~3-4 con ácido acético, después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó en una columna ChiralPak ADH (250x30 mm d.i., 5 µm; ChiralTechnologies, West Chester, PA) en condiciones supercríticas mantenidas a 40 °C, 12 MPa (140 bar), con MeOH modificado con CO<sub>2</sub> (isopropanol al 25 %, CO<sub>2</sub> al 75 %) entregado en un caudal combinado de 90 g/min en un sistema PIC Preplab 200 SFC (Avignon, Francia). Se hicieron colecciones activadas usando un detector UV-VIs de longitud de onda Knauer a 230 nm para proporcionar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético (252 mg, rendimiento del 59,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (s, 9 H), 1,56 (s a, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 2,03 - 2,18 (m, 2 H), 2,58 - 2,92 (m, 2 H), 4,21 (t, J = 5,08 Hz, 2 H), 5,19 - 5,65 (m, 3 H), 5,97 (s a, 1 H), 6,74 (d, J = 8,40 Hz, 1 H), 6,87 - 7,20 (m, 5 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 535 (M+1). HPLC quiral: ee del 99%.

#### 15 Ejemplo 84

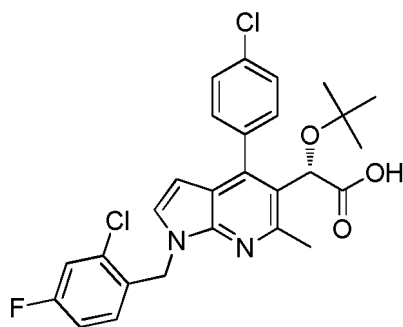
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de la misma manera que el Ejemplo 23. El 2-(1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo se separó en sílice a partir del análogo de 4-cloro, 2-fluoro (Ejemplo 23, Etapa C), El intermedio éster se hidrolizó y la mezcla enantiomérica se separó por HPLC preparativa usando una columna quiral Daicel IC (250 mm x30 mm D.I.; 5 µm) de Chiral Technologies (West Chester, PA, Estados Unidos) en una unidad preparativa Agilent 1100 series (Santa Clara, CA, Estados Unidos). La fase móvil estaba compuesta de hexanos al 95 % que contenían ácido fórmico al 0,1 % (v/v) e isopropanol al 5 %. Se aisló ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético (9,4 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanco. Tr = 9,97 min; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1,05 H), 7,42 - 7,26 (m, 5,78 H), 7,16 - 7,06 (m, 3 H), 6,26 (d, J = 3,4 Hz, 0,97 H), 5,62 (c, J = 15,4 Hz, 2,02 H), 5,53 (s, 1 H), 2,79 (s, 3,01 H), 2,47 (s, 3 H), 1,27 - 1,22 (m, 2,64 H), 0,95 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 461 (M+1).

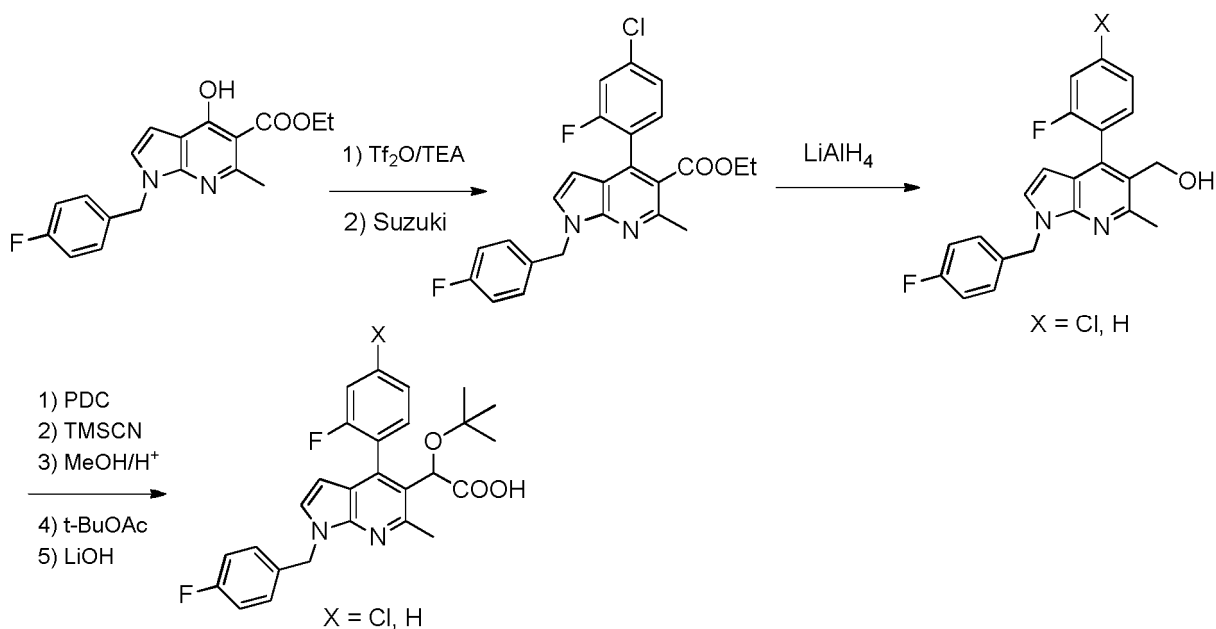
#### Ejemplo 85

30 **ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(4-clorofenil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético**



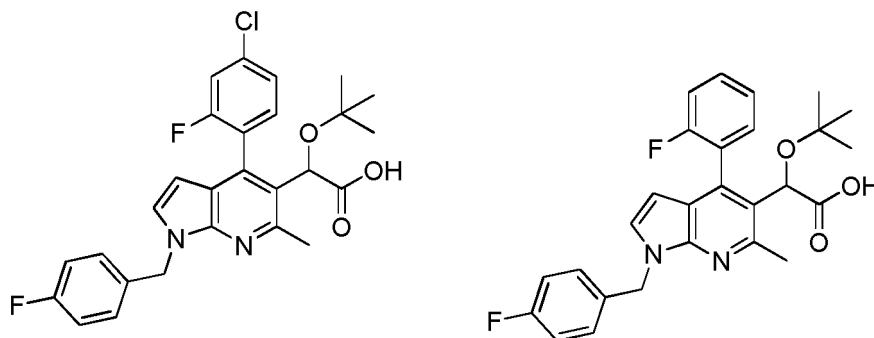
- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que el Ejemplo 83 excepto el 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(4-clorofenil)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (179 mg) seguido de purificación por HPLC de fase inversa: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,77 - 7,69 (m, 1 H), 7,52 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 3 H), 7,14 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 3 H), 6,96 - 6,87 (m, 1 H), 6,21 - 6,14 (m, 1 H), 5,68 - 5,47 (m, 2 H), 5,44 (s, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ ) ES<sup>+</sup> = 516 (M+1).

## Esquema 6



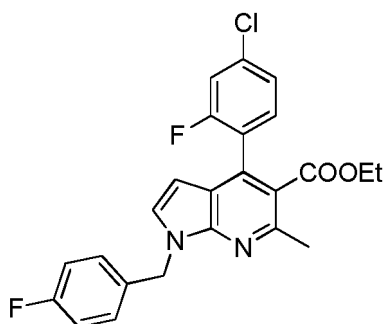
## 10 Ejemplo 86\_Ejemplo 87

**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**  
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,**



Etapa A

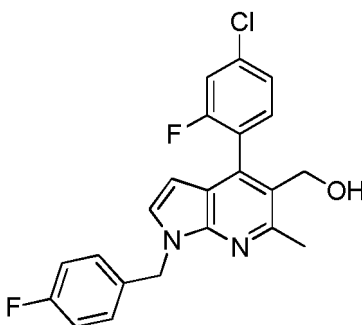
- 15 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo



5 A una solución de 1-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (192 mg, 0,56 mmol) preparada como en el Esquema 5 I, etapas A, B y C comenzando a partir de 4-fluorobenzaldehído en DCM (6 ml) a 0 °C, se le añadió trietilamina (0,17 ml, 1,22 mmol) seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifílico (0,103 ml, 0,61 mmol) y la agitación a 0 °C continuó durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. frío/agua, agua salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró se secó al vacío para proporcionar el triflato en forma de un aceite de color oscuro. Este residuo se disolvió in 1,4-dioxano (10 ml) y se añadieron ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (107 mg, 0,611 mmol), tetraquis (64,2 mg, 0,056 mmol) y carbonato sódico (0,833 ml, 1,667 mmol) (2 M/agua) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 110 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (216 mg, 0,465 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite espeso de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,80 (s, 3H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,48-5,58 (m, 2H), 6,24 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,95-7,06 (m, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,24-7,35 (m, 5 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 441 (M+1).

#### 15 Etapa B

(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metanol



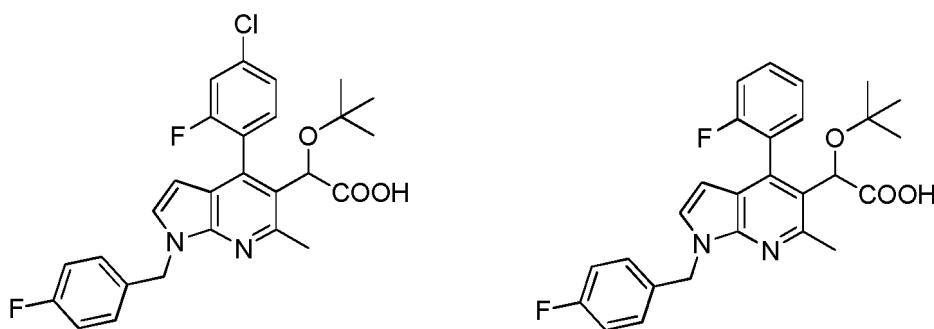
20 A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (216 mg, 0,490 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (33,8 mg, 0,891 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió más hidruro de litio y aluminio (33,8 mg, 0,891 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. Se añadió cuidadosamente agua (0,2 ml) seguido de NaOH al 15 %/agua (0,2 ml) y agua (0,6 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se filtró a través de Celite™ lavándose con EtOAc. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar una mezcla 2:1 del (4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metanol deseado y el correspondiente producto desclorado (1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metanol (205 mg). Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 401 (M+1, 69 %), 365 (M+1, 26 %).

#### 25 Etapa C

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)





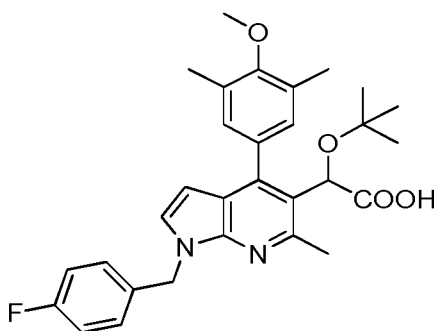
5 La mezcla 2:1 de (4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol y (1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (205 mg) obtenida en la etapa previa B se sometió a las etapas F, G, J y M descritas en el Esquema 5 seguido de purificación por HPLC (columna RP C18 150X21,2 mm, 20 ml/min, MeCN/agua 10-90, TFA al 0,05 %) para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (31 mg, 35 %) y ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (9 mg, 11%).

10 Datos para el ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, Sal del ácido trifluoroacético: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1,05 (s, 9 H), 2,85 (s, 3 H), 5,32 (s, 1 H), 5,50 - 5,70 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 3,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,0-7,05 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,7 (t, J = 8 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 499(M+1).

15 Datos para el ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, Sal del ácido trifluoroacético: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1,00 (s, 9 H), 2,90 (s, 3 H), 5,39 (s, 1 H), 5,54 - 5,70 (m, 2 H), 6,30 (dd, J = 3,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,03-7,08 (m, 2 H), 7,12 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,25-7,35 (m, 4 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,65-7,75 (m, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 465 (M+1).

### Ejemplo 88

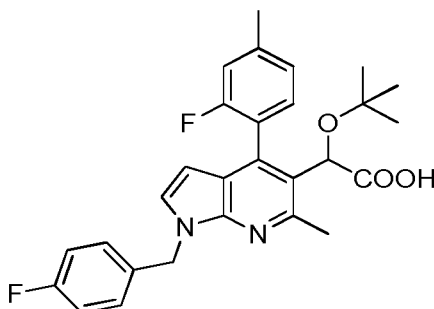
**ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (4-metoxi-3,5-dimetilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 86. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,92-1,02 (m, 9 H), 2,37 (d, J = 2,35 Hz, 6 H), 2,95 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 5,53 (s, 1 H), 5,74 (s a, 2 H), 6,40 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,98-7,16 (m, 4 H), 7,29-7,45 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 505 (M+1).

### Ejemplo 89

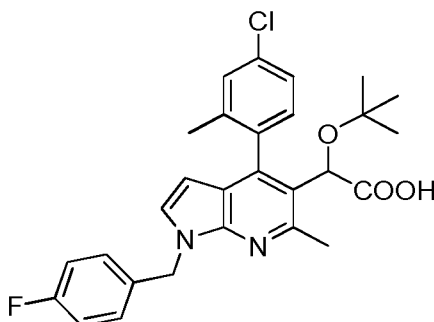
25 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 86. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94-1,12 (m, 9 H), 2,41-2,51 (m, 3 H), 2,74-2,96 (m, 3 H), 5,53-5,75 (m, 3 H), 6,03-6,22 (m, 1 H), 6,97-7,17 (m, 5 H), 7,21-7,37 (m, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

### Ejemplo 90

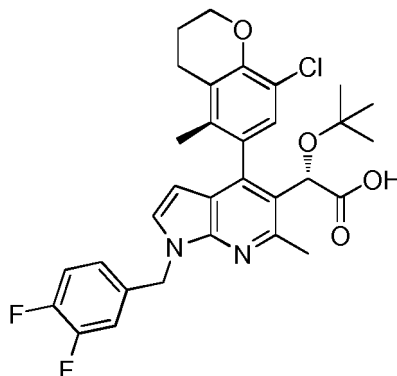
- 5 **ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, Sal del ácido trifluoroacético**



- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 86. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95-1,20 (m, 9 H), 1,96-2,16 (m, 3 H), 2,78-3,00 (m, 3 H), 5,12-5,32 (m, 1 H), 5,45-5,79 (m, 2 H), 5,98-6,12 (m, 1 H), 6,97-7,13 (m, 3 H), 7,27-7,61 (m, 5 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 495 (M+1).

### Ejemplo 91

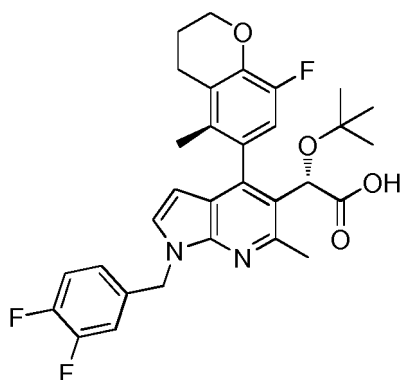
**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir del 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 2-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar un sólido de color blanco (17,1 mg, 67 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,08 (s, 3 H), 7,02 (d, *J* = 3,5 Hz, 2 H), 5,98 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,53 - 5,45 (m, 1 H), 5,45 - 5,37 (m, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,42 - 4,25 (m, 2 H), 2,85 - 2,65 (m, 5 H), 2,23 - 2,05 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,15 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 569 (M+1).
- 20

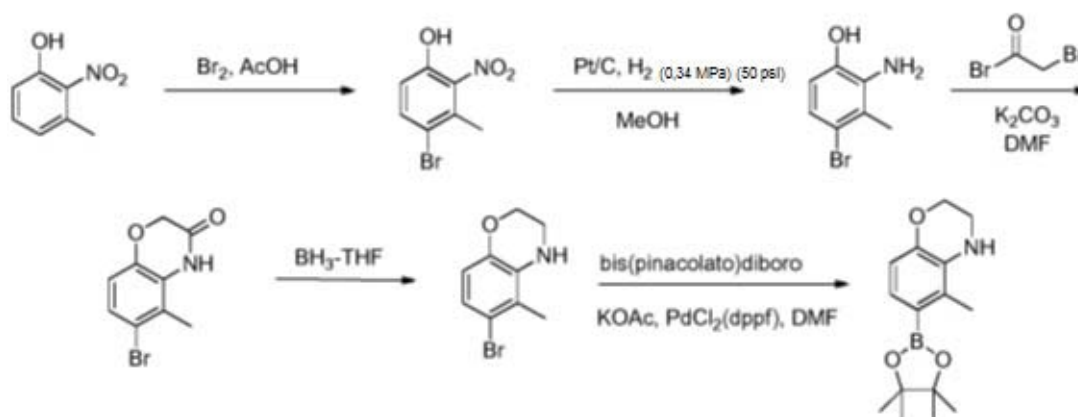
### Ejemplo 92

**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



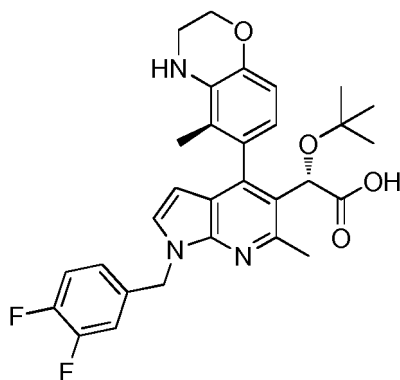
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir del 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar un sólido de color blanco (8,9 mg, 62 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,19 - 7,08 (m, 2 H), 7,07 - 6,96 (m, 2 H), 6,80 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 6,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,60 - 5,41 (m, 2 H), 5,25 (s, 1 H), 4,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,72 (c, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,15 (dd, *J* = 4,1,6,3 Hz, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,14 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 553 (M+1).

### Esquema 7



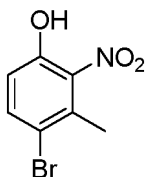
### 10 Ejemplo 93

**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético**



Etapa A

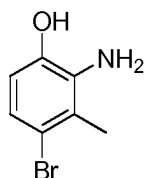
15 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol



5 Una suspensión enfriada con hielo de 3-metil-2-nitrofenol (6,26 g, 40,9 mmol) en ácido acético (20 ml) se trató con una solución de bromo (1,895 ml, 36,8 mmol) en ácido acético (5,0 ml) durante 10 minutos usando una bomba de jeringa. La mezcla se agitó durante una hora a 0 °C. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y después, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con bicarbonato sódico al 5 % (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> se filtraron, después se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/diclorometano al 0-70 %) para proporcionar un sólido de color amarillo brillante (6,66 g, 70 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,32 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,64 (s, 3 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 230 (M-1).

10 Etapa B

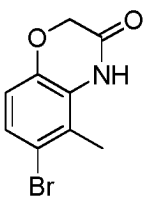
*2-amino-4-bromo-3-metilfenol*



15 Se disolvió 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol (10 g, 43,1 mmol) en metanol (254 ml), se purgó con nitrógeno y se cargó con Pt/C (1,013 g, 10,13 mmol). La reacción se agitó a 0,41 MPa (60 psi) de hidrógeno durante 5 horas. Cuando se completó, la reacción se filtró cuidadosamente sobre Celite™. La parte superior se cubrió con más Celite™, se lavó abundantemente con acetato de etilo y diclorometano y se dejó secar un poco antes de añadir más. Los orgánicos se concentraron y se aisló 2-amino-4-bromo-3-metilfenol (8,6 g, 99 %) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 202 (M+1).

20 Etapa C

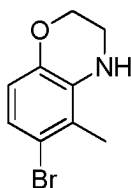
*6-bromo-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona*



25 Una suspensión enfriada con hielo de 2-amino-4-bromo-3-metilfenol (3,81 g, 18,86 mmol) y carbonato potásico (10,42 g, 75 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 ml) se trató mediante la adición gota a gota de bromuro de bromoacetilo (1,971 ml, 22,63 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Había sólidos insolubles, de modo que la mezcla total se hizo pasar a través de una frita de vidrio fino para proporcionar 6-bromo-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino (1,20 g, 26 %). El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico se filtraron y se concentraron para dar 6-bromo-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona ligeramente impura en forma de un sólido de color rojizo pardo (3,05 g, 67 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,40 (s a, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 242 (M+1).

Etapa D

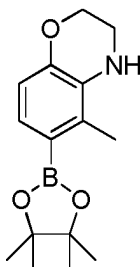
*6-bromo-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina*



Una mezcla enfriada con hielo de 6-bromo-5-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (3,05 g, 12,59 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) se trató con un complejo borano tetrahidrofurano (solución 1,0 M en tetrahidrofurano (18,88 ml, 18,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C y después se inactivó lentamente con NaOH 1 N (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre sulfato sódico se filtró y se concentró hasta un aceite espeso de color pardo oscuro. El material se purificó sobre gel de sílice (gradiente 95:4:1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,31 - 4,15 (m, 2 H), 3,56 - 3,38 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 228 (M+1).

#### 10 Etapa E

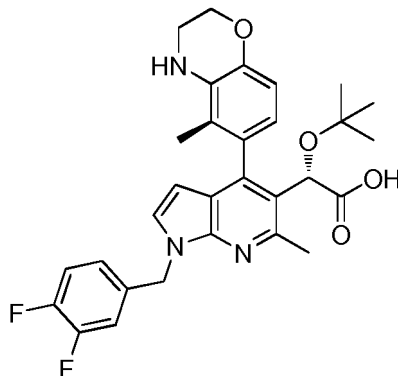
*5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina*



Una mezcla de 6-bromo-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (2,276 g, 9,98 mmol), acetato potásico (2,94 g, 29,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,80 g, 14,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,630 g, 1,996 mmol) y después el matraz se sumergió en un baño de aceite a 90 °C y se calentó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante varios días. La mezcla se filtró sobre Celite™ para retirar los sólidos y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó dos veces con agua. El agua se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,29 - 4,16 (m, 2 H), 3,59 (s, 1 H), 3,53 - 3,39 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,33 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 276 (M+1).

#### Etapa F

*ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético*



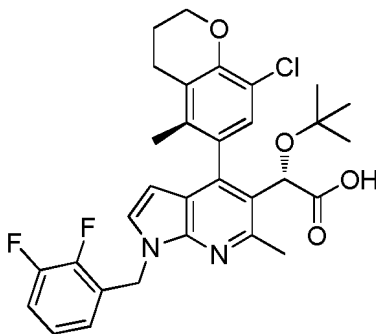
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina para proporcionar un sólido de color amarillo (232 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,23 - 7,03 (m, 4 H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,77 - 5,55 (m, 2 H), 5,30 (s, 1 H), 4,34 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,59 (d, J = 4,9 Hz,

30

2 H), 2,94 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 536 (M+1).

#### Ejemplo 94

**ácido (2S(M))-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

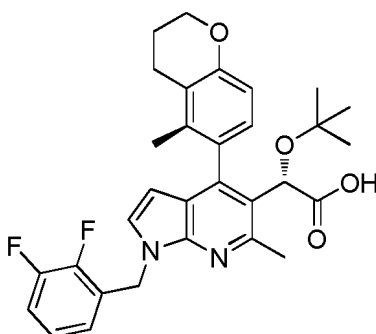


5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir del 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 2-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar un sólido de color blanco (32 mg, 58%):  
 10 RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,17 - 6,98 (m, 5 H), 5,99 (s, 1 H), 5,66 - 5,51 (m, 4 H), 5,23 (s, 1 H), 4,40 - 4,28 (m, 2 H), 2,79 (s, 5 H), 2,19 - 2,09 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,15 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 570 (M+1).

#### Ejemplo 95

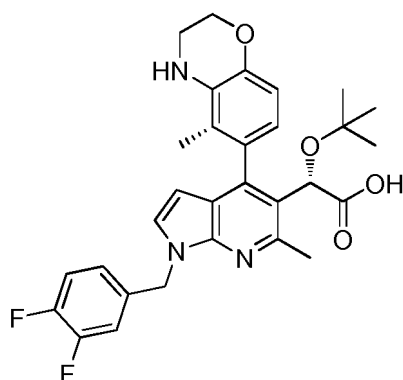
**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir del 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 2-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar un sólido de color blanco (33 mg, 59%):  
 20 RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,16 - 6,99 (m, 4 H), 6,96 - 6,87 (m, 1 H), 6,78 - 6,71 (m, 1 H), 6,01 - 5,96 (m, 1 H), 5,65 - 5,55 (m, 2 H), 5,28 (s, 1 H), 4,24 - 4,19 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,74 - 2,66 (m, 2 H), 2,15 - 2,07 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 535 (M+1).

#### Ejemplo 96

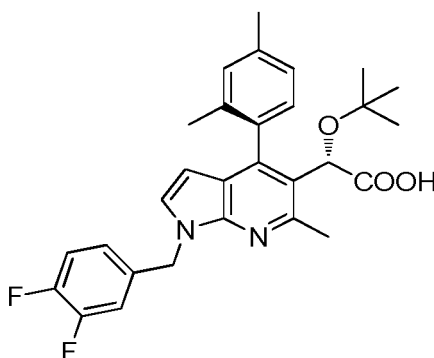
**ácido (2S)(P)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo(2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético**



5 El compuesto del título se aisló como el producto menor a partir del acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 93 en forma de un residuo de color amarillo pálido (2 mg, 3 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,21 - 7,07 (m, 2 H), 7,08 - 6,99 (m, 2 H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 5,52 - 5,41 (m, 1 H), 4,33 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,58 (c, *J* = 3,6 Hz, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 1,03 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 536 (M+1).

#### Ejemplo 97

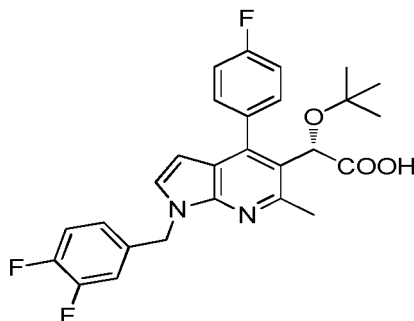
**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (2,4-dimetilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,08-1,19 (m, 9 H), 2,02-2,16 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 5,17-5,62 (m, 3 H), 5,93 (d, *J* = 3,32 Hz, 1 H), 6,93-7,21 (m, 7 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 493 (M+1).

#### Ejemplo 98

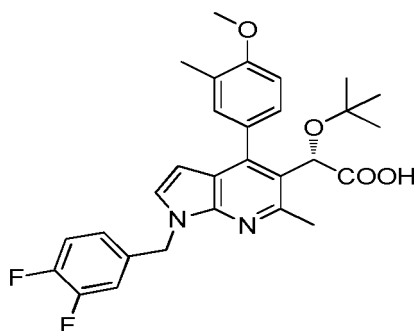
15 **ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]171ridin-5-il)acético**



El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (4-fluorofenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,85-1,05 (s, 9 H), 2,73 (s, 3 H), 5,23-5,63 (m, 3 H), 6,18 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H), 6,73-7,26 (m, 6 H), 7,43-7,55 (m, 1 H), 7,77 (d, *J* = 4,10 Hz, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 483 (M+1).

#### 20 Ejemplo 99

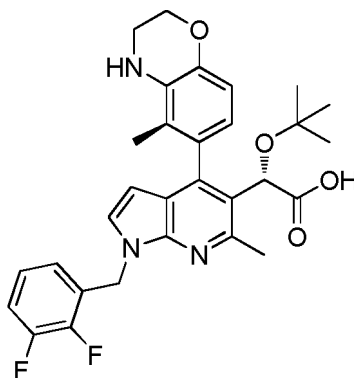
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (4-metoxi-3-metilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83 (Esquema 5). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,80-1,08 (s, 9 H), 2,29 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 3,92 (d, J = 1,37 Hz, 3 H), 5,28-5,73 (m, 3 H), 6,24 (m, 1 H), 6,88-7,19 (m, 5 H), 7,28-7,36 (m, 1 H), 7,49-7,61 (m, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 509 (M+1).

### Ejemplo 100

**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético**

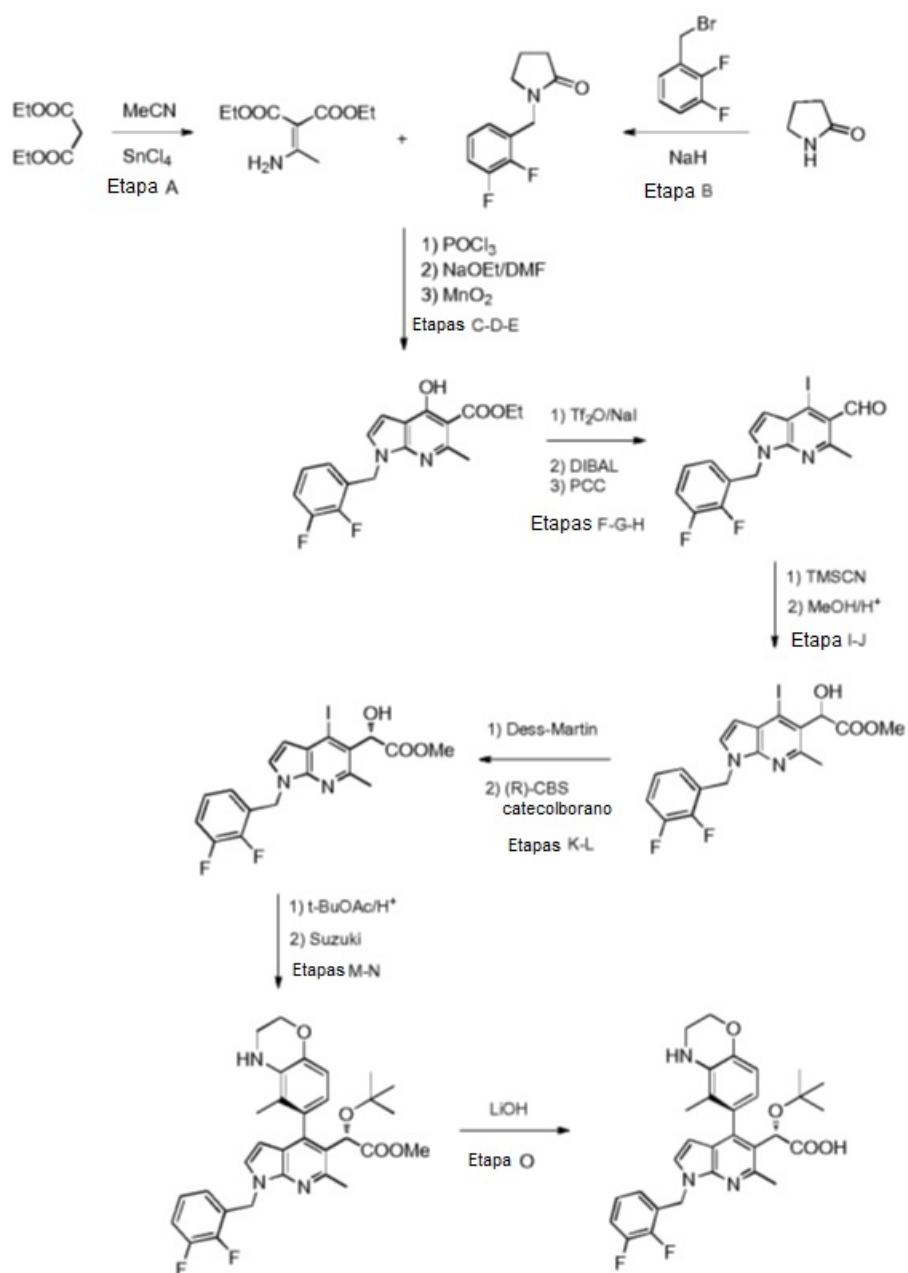


10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir del 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina para proporcionar un sólido de color pardo claro (213 mg, 26 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,19 - 7,09 (m, 3 H), 7,09 - 7,01 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,09 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,75 - 5,60 (m, 2 H), 5,28 (s, 1 H), 4,33 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,62 - 3,53 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 536 (M+1).

15

### Esquema general 7,5

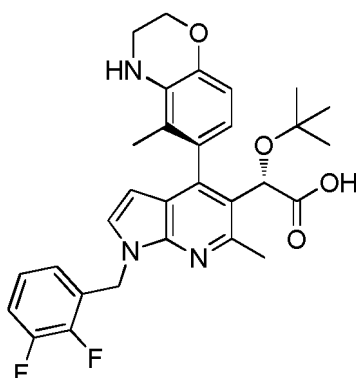




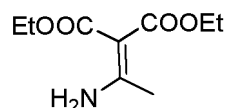
## Ejemplo 100(B)

(Síntesis alternativa para el Ejemplo 100)

- 5 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético

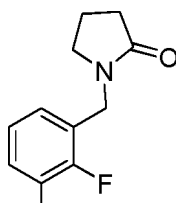


## Etapa A

*2-(1-aminoetilideno)malonato de dietilo*

- 5 A una solución de malonato de dietilo (19,05 ml, 124 mmol) y acetonitrilo (6,46 ml, 124 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (80 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente cloruro de estaño (IV) (31,9 ml, 272 mmol) en 30 min y después la mezcla se calentó a 125 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró hasta una pasta y después, se disolvió en acetona (350 ml), se transfirió a un vaso de precipitados vigorosamente agitado y se añadió gota a gota Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado/agua (250 ml) hasta un pH~9-10. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite agitando la
- 10 superficie del Celite™ para facilitar la filtración. La torta de filtro se lavó con diclorometano (4X200 ml). La fase acuosa se separó del filtrado y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se secó al vacío para proporcionar 2-(1-aminoetilideno)malonato de dietilo (25,51 g, 120 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color ámbar pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (m, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 4,06 - 4,32 (m, 4 H), 4,81 - 5,20 (m, 1 H), 8,72 - 9,18 (m, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 202 (M+1).

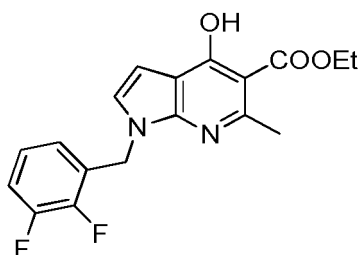
## 15 Etapa B

*1-(2,3-difluorobencil)pirrolidin-2-ona*

- A una solución de pirrolidin-2-ona (9,38 ml, 121 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (6,04 g, 151 mmol) (60 %/aceite mineral) en 10 min y la mezcla se agitó en atmósfera de
- 20 nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió gota a gota 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (15,37 ml, 121 mmol) durante 15 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3X), y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró, se disolvió en acetonitrilo y se lavó con hexanos (2X). La fase del acetonitrilo se concentró, se secó al vacío para proporcionar 1-(2,3-difluorobencil)pirrolidin-
- 25 2-ona (19,14 g, 86 mmol, rendimiento del 71,2 %) en forma de un aceite de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,03 (quint., *J* = 7,61 Hz, 2 H), 2,43 (t, *J* = 8,10 Hz, 2 H), 3,34 (t, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 6,99 - 7,17 (m, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 212 (M+1).

## Etapas C-D-E

*1-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo*



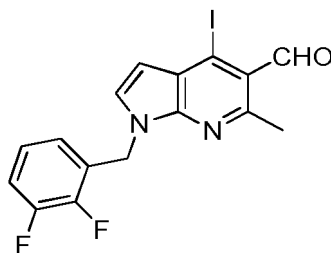
Etapa C: A una solución de 1-(2,3-difluorobencil)pirrolidin-2-ona (17,05 ml, 89 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (240 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota en 15 min POCl<sub>3</sub> (12,39 ml, 133 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió 2-(1-aminoetilideno)malonato de dietilo (19,62 g, 97 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C en atmósfera de nitrógeno durante 22 h. Se añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua (400 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica combinada se lavó salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró, se secó al vacío para proporcionar 2-(1-((1-(2,3-difluorobencil)pirrolidin-2-ilideno)amino)etilideno)malonato de (E)-dietilo (36,48 g, 70,3 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 - 1,36 (m, 6 H), 1,88 - 2,10 (m, 2 H), 2,18 - 2,27 (m, 3 H), 2,35 - 2,61 (m, 2 H), 3,13 - 3,43 (m, 2 H), 3,98 - 4,30 (m, 4 H), 4,45 - 4,64 (m, 2 H), 6,94 - 7,20 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 395 (M+1).

Etapa D: A una solución de 2-(1-((1-(2,3-difluorobencil)pirrolidin-2-ilideno)amino)etilideno)malonato de (E)-dietilo (36,3 g, 69,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (140 ml) se le añadió etóxido sódico (78 ml, 210 mmol) (21 % en peso/EtOH) y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió lentamente en HCl 1 N frío/agua (~150 ml) y después se añadió más HCl 1 N/agua hasta pH 8-9. Después de agitarse a 0 °C durante 30 min el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío durante 18 h para proporcionar 1-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (10 g, 27,3 mmol, rendimiento del 39,0 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (t, J = 7,12 Hz, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,95 (t, J = 8,68 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 8,78 Hz, 2 H), 4,39 (c, J = 7,02 Hz, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 6,90 - 7,20 (m, 3 H), 11,94 (s, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 349 (M+1).

Etapa E: A una solución de 1-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (9,9 g, 27,0 mmol) en benceno (150 ml) se le añadió dióxido de manganeso (13,81 g, 135 mmol) (activado al 85 %, 5 micrómetros) y la mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. La mezcla se filtró a través de celite caliente, lavándose con (250 ml) y el filtrado se concentró, se secó al vacío para proporcionar 1-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (9,0 g, 23,39 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color grisáceo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (t, J = 7,12 Hz, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 4,47 (c, J = 7,02 Hz, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 6,64 (d, J = 3,32 Hz, 1 H), 6,79 - 6,90 (m, 1 H), 6,92 - 7,03 (m, 2 H), 7,08 (c, J = 8,32 Hz, 1 H), 12,78 (s, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 347 (M+1).

#### Etapas F-G-H

##### 1-(2,3-Difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído



Etapa F: A una solución de 1-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxi-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (9,0 g, 24,69 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió piridina (2,60 ml, 32,1 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota anhídrido tríflico (5,42 ml, 32,1 mmol) en ~ 15 min. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla se cargó con yoduro sódico (18,50 g, 123 mmol) y ácido clorhídrico (10,70 ml, 32,1 mmol) (3 M/agua) y se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después, se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 20 %/agua (350 ml) seguido de hielo-agua y la mezcla se agitó durante 30 min, después se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío durante 18 h para proporcionar 1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (10 g, 19,73 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (t, J = 7,12 Hz, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,48 (c, J = 7,22 Hz, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,39 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 6,75 - 6,89 (m, 1 H), 6,97 (m, J = 8,02, 8,02 4,93 1,66 Hz, 1 H), 7,03 - 7,16 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 3,71 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 457 (M+1).

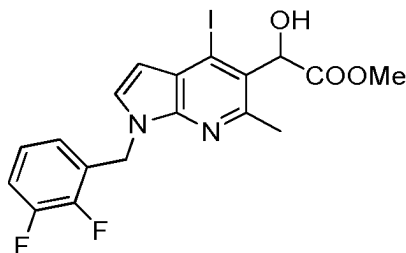
Etapa G: A una solución de 1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (10

g, 21,92 mmol) en diclorometano (DCM) (160 ml) a - 55 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota DIBAL-H (129 ml, 129 mmol) (1 M/tolueno) en ~ 20 min y después, la mezcla se dejó calentar durante 0 °C en 1 h y se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota agua (5,2 ml) seguido de NaOH al 15 %/agua (5,2 ml) y agua (12,9 ml) y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de celite lavándose con diclorometano. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar (1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (8,76 g, 19,67 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,70 (t, J = 6,05 Hz, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J = 6,05 Hz, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 6,32 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,81 - 6,89 (m, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 9,67, 1,86 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 3,52 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 415 (M+1).

Etapa H: A una solución de (1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (8,75 g, 21,13 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) a 0 °C se le añadieron PCC (9,11 g, 42,3 mmol) y gel de sílice gel (6,4 g, 70 % en peso de la cantidad de PCC) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de gel de sílice lavándose con diclorometano (1 l). El filtrado se concentró para proporcionar 1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (9,44 g, 19,93 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color parduzco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,90 (s, 3 H), 5,56 (s, 2 H), 6,54 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 6,88 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 7,19 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 412 (M+1).

## Etapas I-J

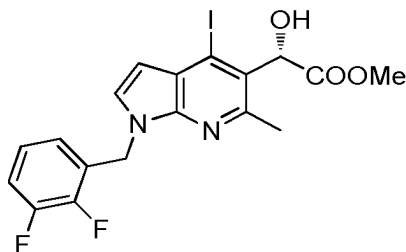
20 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo



Etapas I-J: A una solución de 1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (9,40 g, 19,84 mmol) en diclorometano (DCM) (250 ml) a 0 °C se le añadió TMSCN (10,64 ml, 79 mmol) seguido de yoduro de cinc (12,67 g, 39,7 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y después, a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se secó al vacío. El residuo se enfrió a 0 °C y se añadió metano (250 ml) seguido de la adición gota a gota de ácido sulfúrico (50,8 ml, 952 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase ac. se extrajo con EtOAc (2X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron para proporcionar 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (7,95 g, 14,65 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 3,34 - 3,57 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 5,38 - 5,57 (m, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,34 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,81-6,90 (m, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 1 H), 7,01 - 7,13 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 3,52 Hz, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 473 (M+1).

## Etapas K-L

35 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo



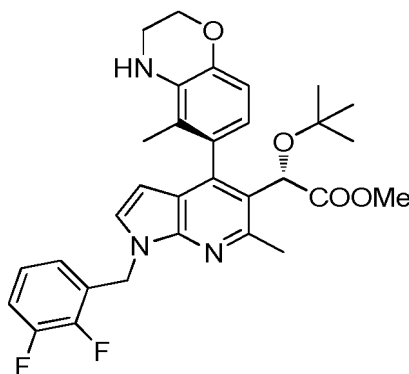
Etapa K: A una solución de 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (7,95 g, 14,65 mmol) en diclorometano (DCM) (130 ml) a 0 °C se le añadió en dos porciones perodiano de Dess-Martin (6,83 g, 16,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después, se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 20 %/agua y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 20 min. La mezcla se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub>/agua (2X), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/hexanos al 0-20%, después al 100 %, producto eluido al 20-60 %) para proporcionar 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-

oxoacetato de metilo (5,8 g, 11,10 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,64 (m, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 5,53 (s, 2 H), 6,39 (d, *J* = 3,71 Hz, 1 H), 6,84 - 6,95 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H), 7,28 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 471 (M+1).

5 Etapa L: A una solución de 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo (5,8 g, 12,33 mmol) en tolueno (120 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborolo [(R)-CBS, 0,855 g, 3,08 mmol) (1 M/tolueno) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a -35 °C (EtOH/hielo seco); después se le añadió lentamente catecolborano (38,2 ml, 38,2 mmol) (1 M/THF) en ~30 min. La mezcla se mantuvo a -35 °C 30 min y después se dejó calentar a 0 °C en ~2 h. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M/agua seguido de EtOAc y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió agua y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 M/agua (2X), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró se secó al vacío para proporcionar 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (6,84 g, 12,31 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillento. La HPLC quiral mostró una selectividad del -97:3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 5,49 (d, *J* = 15,24 Hz, 1 H), 5,52 (d, *J* = 15,24, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,34 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H), 6,81 - 6,90 (m, 1 H), 6,91 - 7,01 (m, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 7,20 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 473 (M+1).

#### Etapas M-N

2-(terc-butoxi)-2-((M)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo

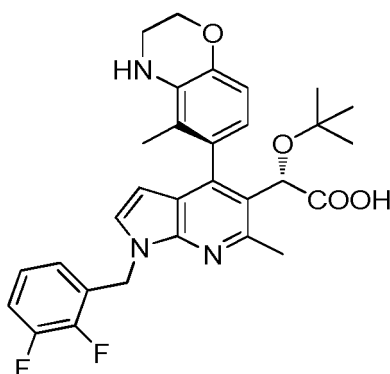


20 Etapa M: A una solución de 2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (6,8 g, 12,24 mmol) en acetato de terc-butilo (132 ml, 979 mmol) se le añadió gota a gota en 5 min a ácido perclórico (4,21 ml, 49,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua, después se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró se purificó por cromatografía (diclorometano al 100 %, después, EtOAc al 100 %) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-((M)-1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato al (S)-metilo (5 g, 9,27 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de una espuma espesa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 2,77 (s a, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 5,58 (s a, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 6,36 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H), 6,92 - 7,15 (m, 3 H), 7,20 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 529 (M+1).

25 Etapa N: Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-((M)-1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (5,0 g, 9,46 mmol), 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (2,86 g, 10,41 mmol), carbonato potásico (3,92 g, 28,4 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF) (85 ml) y agua (8,50 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 min, después se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,73 g, 2,366 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (~200 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó, se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía (EtOAc/hexanos al 0-60%) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-((M)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)-metilo (4,82 g, 8,33 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de una espuma de color amarillento. Diastereoselectividad por HPLC: 24:1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,03 - 1,16 (m, 9 H), 1,73 (s, 3 H), 2,78 (s a, 3 H), 3,48 - 3,71 (m, 5 H), 4,31 (d, *J* = 3,32 Hz, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 5,45 (d, *J* = 15 Hz, 1 H), 5,55 (d, *J* = 15 Hz, 1 H), 5,83 - 6,04 (m, 1 H), 6,41 - 6,54 (m, 1 H), 6,71 (d, *J* = 8,21 Hz, 1 H), 7,00 (s a, 4 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 550 (M+1).

#### Etapas O

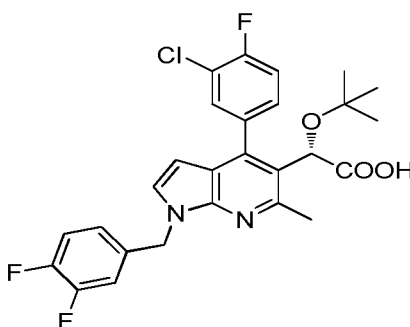
ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((M)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-((M)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (4,80 g, 8,73 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml)/metanol (40 ml)/agua (10 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,66 g, 87 mmol) y la mezcla se agitó a 53 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió lentamente HCl 1 N/agua (~82 ml) a pH~4-5 y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró se secó al vacío, se purificó por cromatografía quiral (SFC, IPA al 25 %/CO<sub>2</sub> 14 MPa (140 bar) 40 °C, 90ml/min columna AD-H) para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color castaño a partir de éter dietílico/hexanos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (s, 9 H), 1,84 (s, 3 H), 2,74 (s a, 3 H), 3,51 - 3,62 (m, 2 H), 4,32 (t, J = 4,19 Hz, 2 H), 5,29 (s, 1 H), 5,56 (s a, 2 H), 6,00 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 6,91 - 7,18 (m, 4 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 536 (M+1).

#### Ejemplo 101

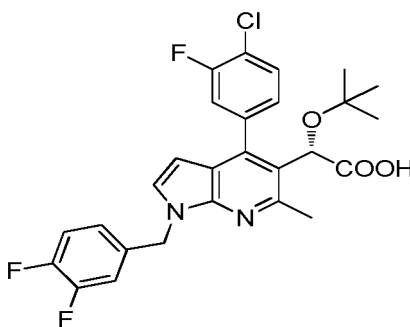
ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



15 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,91-1,08 (s, 9 H), 2,64-2,84 (m, 3 H), 5,28-5,61 (m, 3 H), 6,10-6,25 (m, 1 H), 6,94-7,18 (m, 4 H), 7,28-7,38 (m, 1 H), 7,52-7,92 (m, 2 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 517 (M+1).

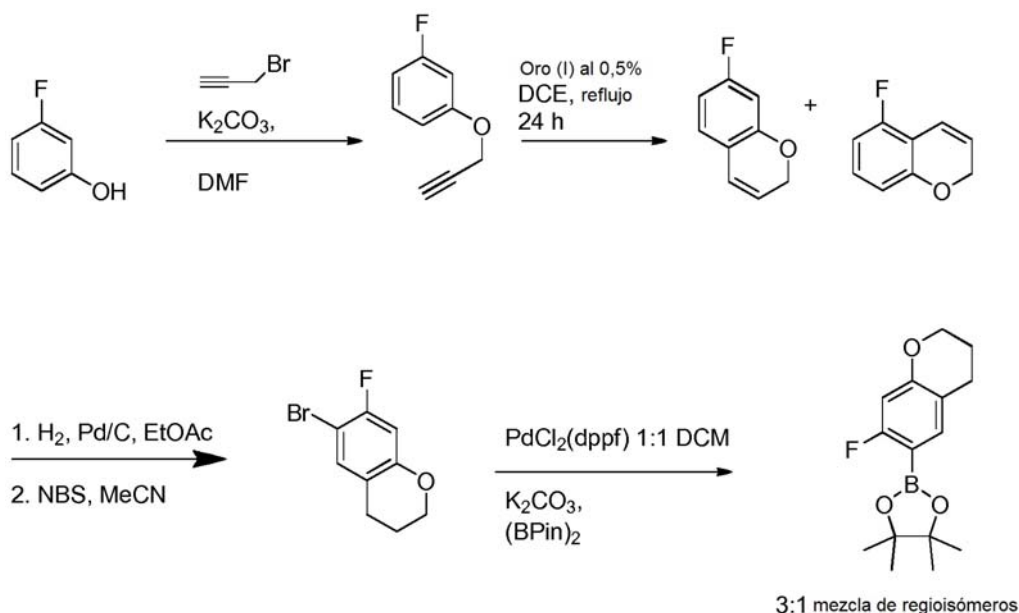
#### Ejemplo 102

20 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



25 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82-1,11 (s, 9 H), 2,71-2,72 (m, 3 H), 5,31-5,57 (m, 3 H), 6,07-6,28 (m, 1 H), 6,95-7,26 (m, 4 H), 7,30-7,71 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 517 (M+1).

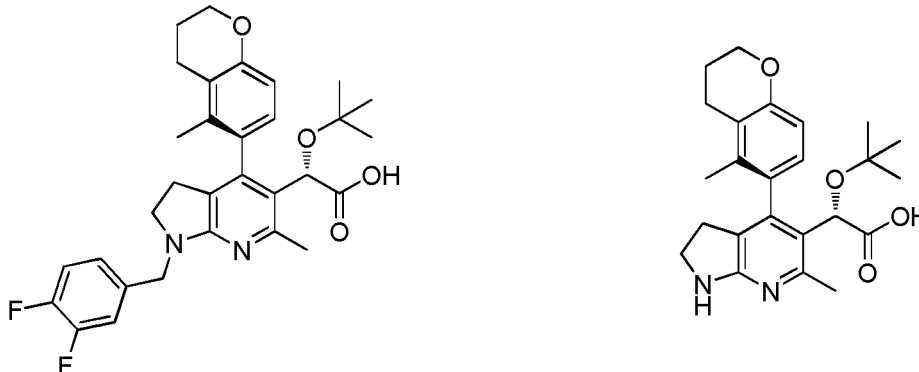
## Esquema 8



## Ejemplo 103, Ejemplo 104

5 **ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, Sal del ácido trifluoroacético**

**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



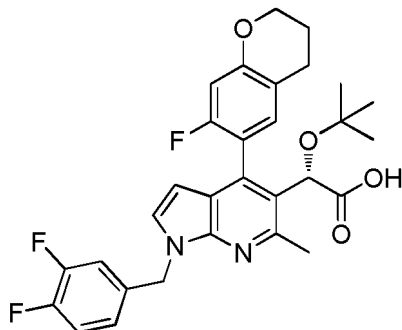
10 A una solución de ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (800 mg, 1,49 mmol) en metanol (30 ml), se le añadió ácido acético (3 ml, 52,4 mmol) y catalizador de Pearlman (400 mg, 2,85 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi) durante 30 h. Se añadió más catalizador de Pearlman (200 mg) y la agitación en atmósfera de hidrógeno (0,41 MPa (60 psi)) continuó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por HPLC (columna RP C18 150X21,2 mm., 20 ml/min, MeCN/agua 10-90, TFA al 0,05 %) para proporcionar ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal del ácido trifluoroacético (588 mg, 0,886 mmol, rendimiento del 59,2 %) en forma de un sólido de color amarillento después de la trituración con hexanos y ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal del ácido trifluoroacético (74 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 8,96 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la trituración con hexanos.

20 Datos para el ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal del ácido trifluoroacético: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,98 (s, 3 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,50 - 2,76 (m, 7 H), 3,51 - 3,66 (m, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 7,05 - 7,30 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 537 (M+1).

25 Datos para el ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (s, 9 H), 2,00 (s, 3 H), 2,02 - 2,13 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,60 - 2,80 (m, 4 H), 3,83 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 4,18 (t, J = 5,18 Hz, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 9,61 - 9,86 (m, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 411 (M+1).

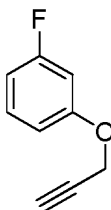
## Ejemplo 105

**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(7-fluorocroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



## 5 Etapa A

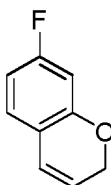
1-fluoro-3-(prop-2in-1-iloxi)benceno



Se disolvió 3-fluorofenol (5,10 g, 45,5 mmol) en DMF (10ml) y se añadió carbonato potásico (7,55g, 54,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bromoprop-1-ino (5,05 ml, 45,5 mmol) y la reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (7,27 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,30 - 7,23 (m, 1 H), 6,81 - 6,69 (m, 3 H), 4,70 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 2,56 (t, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 151 (M+).

## 15 Etapa B

7-fluoro-2H-cromeno

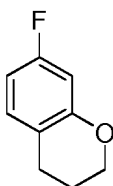


Se añadió (acetonitrilo)hexafluoroantimonato de [2-bifenil]diterc-butilfosfina]oro (I) (0,211 g, 0,273 mmol) a una solución de 1-fluoro-3-(prop-2in-1-iloxi)benceno (7,27 g, 48,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (10,00 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se cargó directamente en una columna y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 0-5 %/hexanos) para dar un aceite de color amarillo (4,17g). 7-fluoro-2H-cromeno fue el producto principal en una mezcla 3:1 de regioisómeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 6,92 - 6,87 (m, 1 H), 6,60 - 6,55 (m, 1 H), 6,53 - 6,48 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,74 - 5,68 (m, 1 H), 4,84 - 4,81 (m, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 150 (M+).

## 25 Etapa C

7-fluorocromano

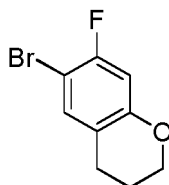




5 Se agitó 7-fluoro-2H-cromeno (4,17 g, 27,8 mmol) y Pd/C (500 mg, 10 % en peso) en acetato de etilo (70 ml) en hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi) durante 6 horas. La reacción se filtró a través de un echo de Celite™ y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado como el regioisómero principal en una mezcla 3:1 de regioisómeros en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,57 - 6,49 (m, 1 H), 4,21 - 4,16 (m, 2 H), 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,05 - 1,98 (m, 2 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 152 (M+).

## Etapa D

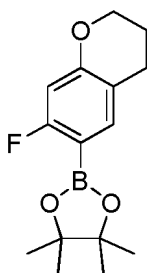
## 6-bromo-7-fluorocromano



10 Una solución de 7-fluorocromano (4,42 g, 29,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C se trató con NBS ((5,16 g, 29 mmol)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua, se agitó durante 1 hora y después se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un 6-bromo-7-fluorocromano como el producto principal en una mezcla 3:1 de regioisómeros en forma de un aceite incoloro (4,05 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,19 - 4,16 (m, 2 H), 2,74 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,04 - 1,95 (m, 2 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 230 (M-1).

## Etapa E

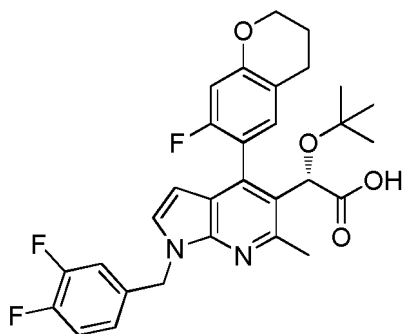
## 2-(7-fluorocroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



20 Se disolvieron 6-bromo-7-fluorocromano (4,05g, 17,53mmol), acetato potásico (5,99 g, 61 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,60 g, 26 mmol) en DMF (40 ml) y la mezcla se desgasificó. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (complejo 1:1 DCM) y la mezcla se desgasificó 10 minutos. La reacción se calentó a 95 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de Celite™. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 0-20%/hexanos) para dar el compuesto del título en forma del producto principal en una mezcla 3:1 de regioisómeros en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 7,50 - 7,41 (m, 1 H), 6,63 - 6,45 (m, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 2,75 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,04 - 1,96 (m, 2 H), 1,36 (s, 12 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 279 (M+1).

## 30 Etapa F

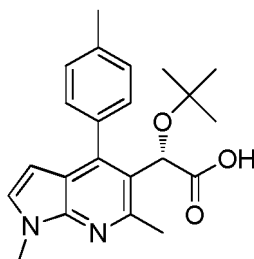
## ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(7-fluorocroman-6il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(7-fluorocroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83. El ácido en bruto se recristalizó a partir de una mezcla de isopropanol/agua para dar el compuesto del título en forma de un isómero individual. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm = 7,36 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,16 - 6,96 (m, 4 H), 6,68 (d,  $J$  = 11,1 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,57 - 5,45 (m, 2 H), 5,30 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1 H), 4,26 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 2 H), 2,87 - 2,75 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,05 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2 H), 1,02 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ ) ES<sup>+</sup> = 539 (M+1).

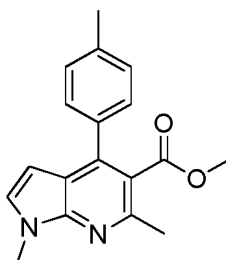
### Ejemplo 106

- 10 **ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



#### Etapa A

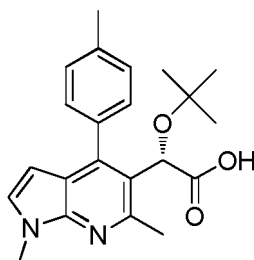
##### 1,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo



- 15 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 1, Etapa G, excepto que usó yodometano en DMF para proporcionar un aceite de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,39 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 7,27 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2 H), 7,13 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 6,36 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

#### Etapa B

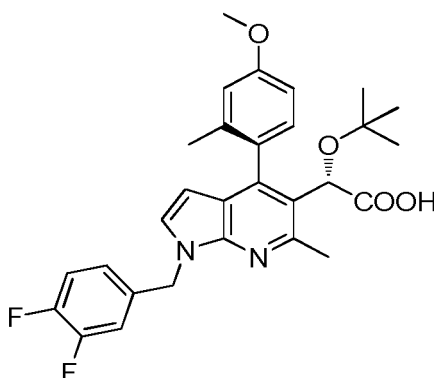
- 20 **ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 83, Etapas E-J y M, excepto la irradiación por microondas durante 10 min a 120 °C en la Etapa M. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,68 - 7,60 (m, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,19 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 367 (M+1).

### 5 Ejemplo 107

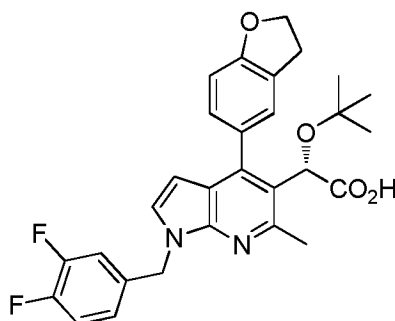
**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (4-metoxi-3-metilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (s, 9 H), 2,04 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,18-5,73 (m, 3 H), 6,02 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H), 6,71-7,21 (m, 7 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 509 (M+1).

### Ejemplo 108

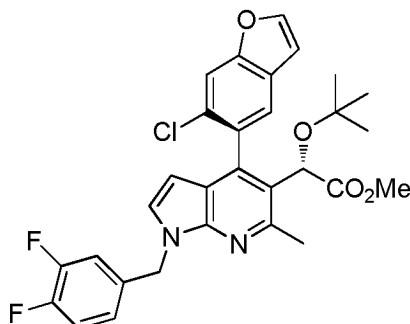
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



15

Etapa A

2-(terc-butoxi)-2-(4-(6-clorobenzofuran-5-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo

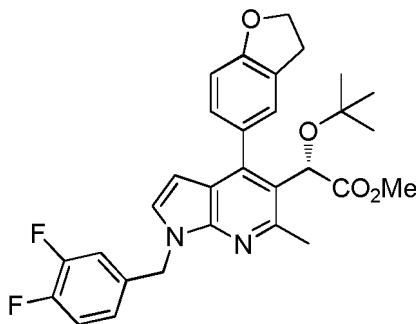


20 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (370 mg, 0,700 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (DMF) (4,5 ml) se le añadieron 2-(6-clorobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (215 mg, 0,770 mmol) (Véase el documento WO2009/062285), carbonato potásico (290 mg, 2,101 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min seguido de la adición de

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (101 mg, 0,088 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua y después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 minutos la mezcla se extrajo con EtOAc la fase orgánica se secó (sulfato sódico), se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/hexano al 0-20 %, después al 40 %, producto eluido al 40 %) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(4-((R)-6-clorobenzofuran-5-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (349 mg, 0,631 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,16 - 7,07 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,56 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 5,34 - 5,28 (m, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,09 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 553,32 (M+1).

## 10 Etapa B

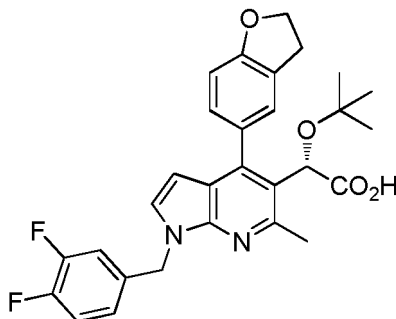
2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo



Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(4-((R)-6-clorobenzofuran-5-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (180 mg, 0,325 mmol) en metanol (10 ml) y después se añadió una mezcla de trietilamina (0,227 ml, 1,627 mmol) y ácido fórmico (0,062 ml, 1,627 mmol) en 1 ml de metanol. Después, el matraz se cargó con dihidroxipaladio sobre carbono (45,7 mg, 0,065 mmol) [Pd al 20 % en peso (base seca) sobre carbono, húmedo. [tipo Degusa E101 NE/W]. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 30 minutos. La CLEM indicó la conversión completa al producto deseado. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se filtró a través de Celite™. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0~20% ~40%/hexano) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (126 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 74,4 %) en forma de una espuma pegajosa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,41 - 7,31 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 6,96 (m, 2 H), 6,89 (dd, J = 6,2, 7,9 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 3,5, 14,9 Hz, 1 H), 5,47 - 5,39 (m, 3 H), 4,66 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 3,75 (d, J = 3,9 Hz, 3 H), 3,34 - 3,24 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 0,93 (d, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 521,35 (M+1).

## Etapa C

ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

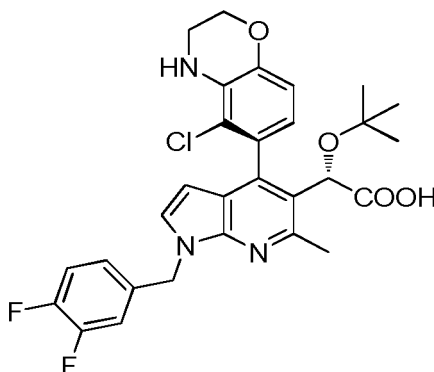


Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (126 mg, 0,242 mmol) en MeOH/THF/agua=2/2/1 (10 ml) se trató con LiOH (110 mg, 4,59 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta que la reacción se estimó completa. La mezcla se concentró, se añadió agua y después se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SPO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (105 mg, 0,207 mmol, rendimiento del 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,62 - 7,47 (m, 1 H), 7,39 - 7,27 (m, 1 H), 7,16 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 6,96 (m, 2 H), 6,92 (dd, J = 4,7, 8,2 Hz, 1 H), 6,30 - 6,16 (m, 1 H), 5,64 - 5,54 (m, 1 H),

5,51 - 5,43 (m, 1 H), 5,43 - 5,33 (m, 1 H), 4,67 (td,  $J = 4,2, 8,7$  Hz, 2 H), 3,41 - 3,20 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 0,99 - 0,89 (s, 9 H); CL/EM  $ES^+ = 507,35$  (M+1).

#### Ejemplo 109

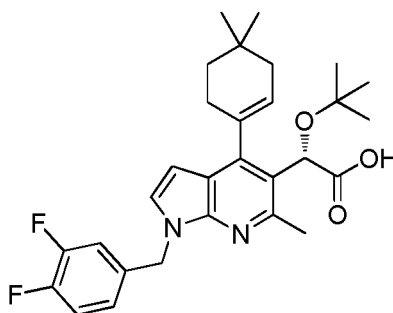
5 **ácido (2S) (2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal del ácido trifluoroacético**



10 El compuesto del título se obtuvo a partir de la 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como se en el Ejemplo 83. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,12 (s, 9 H), 2,94 (s, 3 H), 3,56 (m, 2 H), 4,32 (m, 2 H), 5,28-5,34 (m, 1 H), 5,46 (m, 1 H), 5,58-5,71 (m, 1 H), 6,09-6,18 (m, 1 H), 6,34-6,52 (m, 1 H), 6,70-6,84 (m, 1 H), 6,95-7,20 (m, 4 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 556$  (M+1).

#### Ejemplo 110

**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

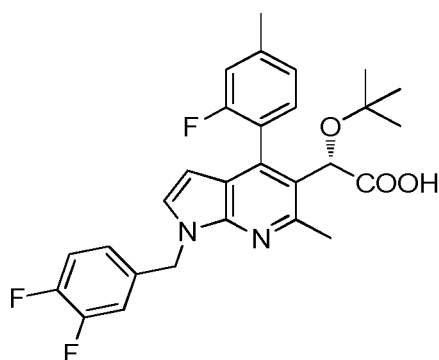


15 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 83, Etapas A-K y M, excepto que usó 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la Etapa K, y que usó irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min en la Etapa M. La purificación por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 % /H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,16 - 6,91 (m, 4 H), 6,44 - 6,28 (m, 1 H), 6,10 (s a, 0,4 H), 5,89 (s, 0,4 H), 5,64 (s a, 0,6 H), 5,54 - 5,33 (m, 2,6 H), 2,89 - 2,63 (m, 3,4 H), 2,63 - 2,44 (m, 0,6 H), 2,46 - 2,15 (m, 1 H), 2,15 - 1,94 (m, 2 H), 1,71 - 1,58 (m, 0,4 H), 1,58 - 1,46 (m, 1,6 H), 1,28 - 1,16 (m, 9 H), 1,16 - 0,99 (m, 6 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 497$  (M+1).

20

#### Ejemplo 111

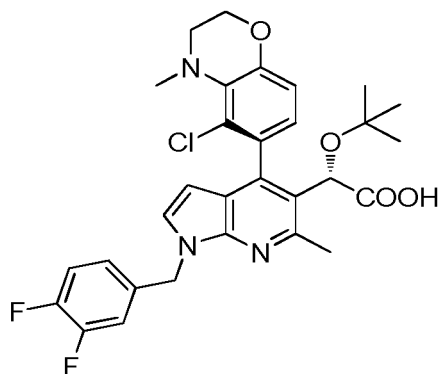
**ácido (2S) -2-(terc-butoxi) -2-(1-(3,4-difluorobencil) -4-( 2-fluoro-4-metilfenil) -6-metil- 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) acético**



El compuesto del título se obtuvo a partir del (2-fluoro-4-metilfenil)borónico como se describe en el Ejemplo 83 (Esquema 5). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98-1,09 (m, 9 H), 2,48 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 5,29-5,68 (m, 3 H), 6,09-6,26 (m, 1 H), 6,98-7,19 (m, 6 H), 7,52-7,63 (m, 1 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup>=497 (M+1).

### 5 Ejemplo 112

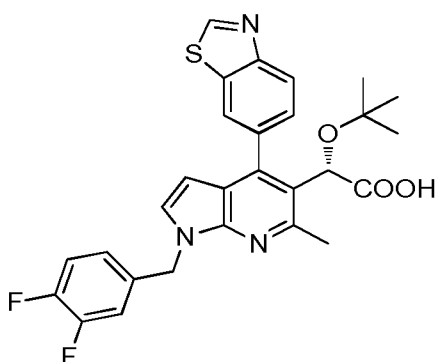
**ácido** (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal del ácido trifluoroacético



10 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (30 mg, 0,053 mmol) y formaldehído (5,09 μl, 0,068 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se la añadió cianoborohidruro sódico (6,6 mg, 0,106 mmol) seguido de ácido acético (0,036 ml, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaOH ac. seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró para proporcionar el producto éster. Una mezcla del producto éster en bruto e hidróxido de litio (6,30 mg, 0,263 mmol) en MeOH (4 ml), THF (4 ml) y agua (2 ml) se calentó a 70 °C durante toda una noche. La mezcla se concentró y después se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(5-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal del ácido trifluoroacético (19 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 52,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (s, 9 H), 2,83-2,95 (m, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,17-3,23 (m, 2 H), 4,22-4,29 (m, 2 H), 5,25-5,38 (m, 1 H), 5,44-5,85 (m, 2 H), 6,14 (d, J = 3,52 Hz, 1 H), 6,65-6,94 (m, 2 H), 6,97-7,21 (m, 4 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup>= 570 (M+1).

### Ejemplo 113

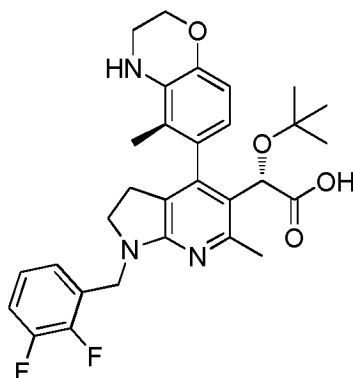
25 **ácido** (S)-2-(4-(Benzo[d]thiazol-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético, sal del ácido trifluoroacético



5 El compuesto del título se obtuvo a partir del 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol como se describe en el Ejemplo 83 (Esquema General I). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 (s, 9 H), 2,93 (s, 3 H), 5,37-5,48 (m, 1 H), 5,53-5,88 (m, 2 H), 6,20-6,34 (m, 1 H), 7,03-7,21 (m, 4 H), 7,58-8,48 (m, 3 H), 9,17-9,25 (m, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 522 (M+1).

#### Ejemplo 114

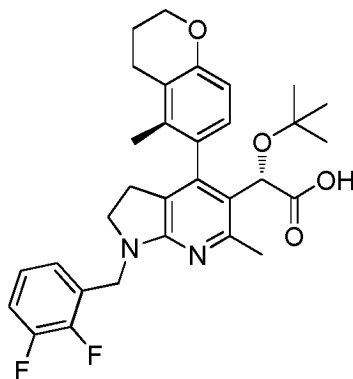
**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético**



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 103 para proporcionar un sólido de color castaño (16,7 mg, 22 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,27 - 7,10 (m, 3 H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,13 - 4,98 (m, 1 H), 4,98 - 4,81 (m, 2 H), 4,31 (s a, 2 H), 3,81 - 3,36 (m, 4 H), 2,83 - 2,47 (m, 5 H), 1,91 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 538 (M+1).

#### Ejemplo 115

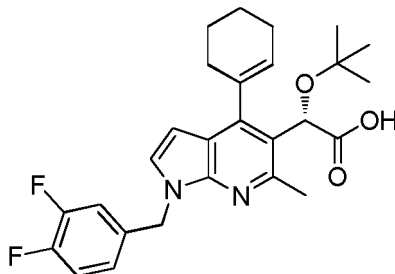
15 **ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético**



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 103 para proporcionar un sólido de color blanco (24 mg, 22 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,33 (s, 1 H), 7,15 (dt, *J* = 5,1,7,5 Hz, 2 H), 6,74 (s, 2 H), 5,15 - 4,96 (m, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 4,19 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,72 - 3,60 (m, 2 H), 2,78 - 2,53 (m, 8 H), 2,14 - 2,04 (m, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 537 (M+1).

**Ejemplo 116**

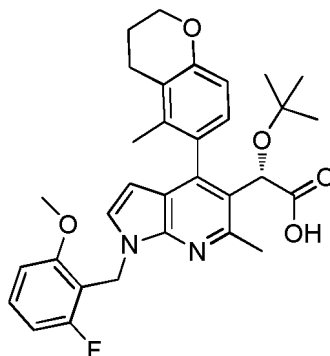
**ácido** (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



5 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 83, Etapas A-K y M, excepto que usó ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico en la Etapa K, y que usó irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min en la Etapa M. La purificación por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 % /H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,16 - 7,03 (m, 2 H), 7,04 - 6,92 (m, 2 H), 6,50 - 6,28 (m, 1 H), 6,17 (s a, 0,4 H), 5,95 (s a, 0,4 H), 5,71 (s a, 0,6 H), 5,60 - 5,32 (m, 2,6 H), 2,83 - 2,60 (m, 3,4 H), 2,58 - 2,40 (m, 0,6 H), 2,39 - 2,07 (m, 3 H), 2,01 - 1,64 (m, 4 H), 1,32 - 1,10 (m, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 469 (M+1).

**Ejemplo 117**

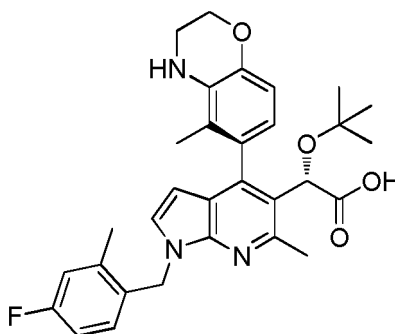
**ácido** (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 83, excepto que comenzó a partir de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído. Se aisló ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (33 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 56,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,38 - 7,29 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,83 - 6,68 (m, 3 H), 6,01 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,86 - 5,58 (m, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 4,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 2,80 - 2,56 (m, 2 H), 2,12 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,17 - 1,09 (m, 9H) CL-EM IEN M+1 548,4.

**Ejemplo 118**

25 **ácido** (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

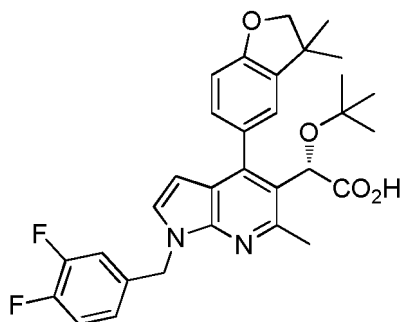




El compuesto del título se hizo de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83, a partir de 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (ejemplo 97) y 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo, que sustituyó a 2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetaldehído), en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 8,08 (s a, 1 H), 7,01 - 6,82 (m, 5 H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 5,64 - 5,52 (m, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 4,38 (s., 2 H), 3,99 (s, 1 H), 3,65 (d, J = 3,7 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,10 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 532 (M+1).

#### Ejemplo 119

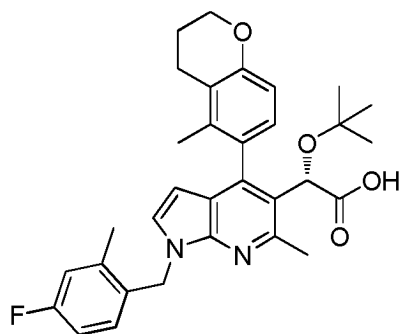
**ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (documento WO2009/062285) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 84%) después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, VT) δ ppm 7,49 - 7,19 (m, 5 H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,10 (s a, 1 H), 5,42 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 5,31 (s, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 2,66 - 2,59 (s, 3 H), 1,42 - 1,32 (s a, 3 H), 1,27 (s a, 3 H), 0,84 (s, 9 H); CL/EM ES<sup>+</sup> = 535,52 (M+1).

#### Ejemplo 120

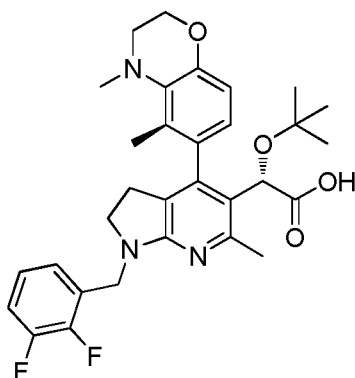
**ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83, a partir del 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-4-yodo-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) de (S)-metilo, excepto que comenzó con 2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetaldehído para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm = 6,99 (m, 1 H), 6,94 - 6,77 (m, 4 H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,54 - 5,42 (m, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 4,19 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,72 - 2,62 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,08 (d, J = 3,3 Hz, 2 H), 1,85 (s, 3H), 1,08 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 531 (M+1).

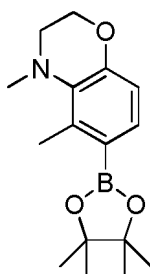
#### Ejemplo 121

**ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-(4,5-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético**



## Etapa A

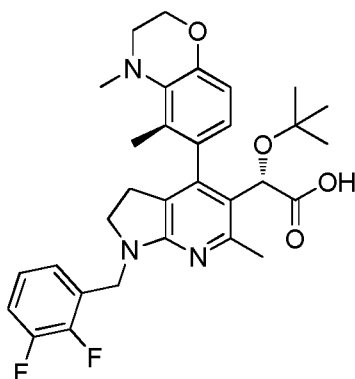
4,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



- 5 Una mezcla enfriada con hielo de 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (65,0 mg, 0,236 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se trató con yodometano (0,044 ml, 0,709 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar un residuo de color amarillo pálido (40 mg, 59 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,20 - 4,14 (m, 2 H), 3,12 - 3,03 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 290 (M+1).

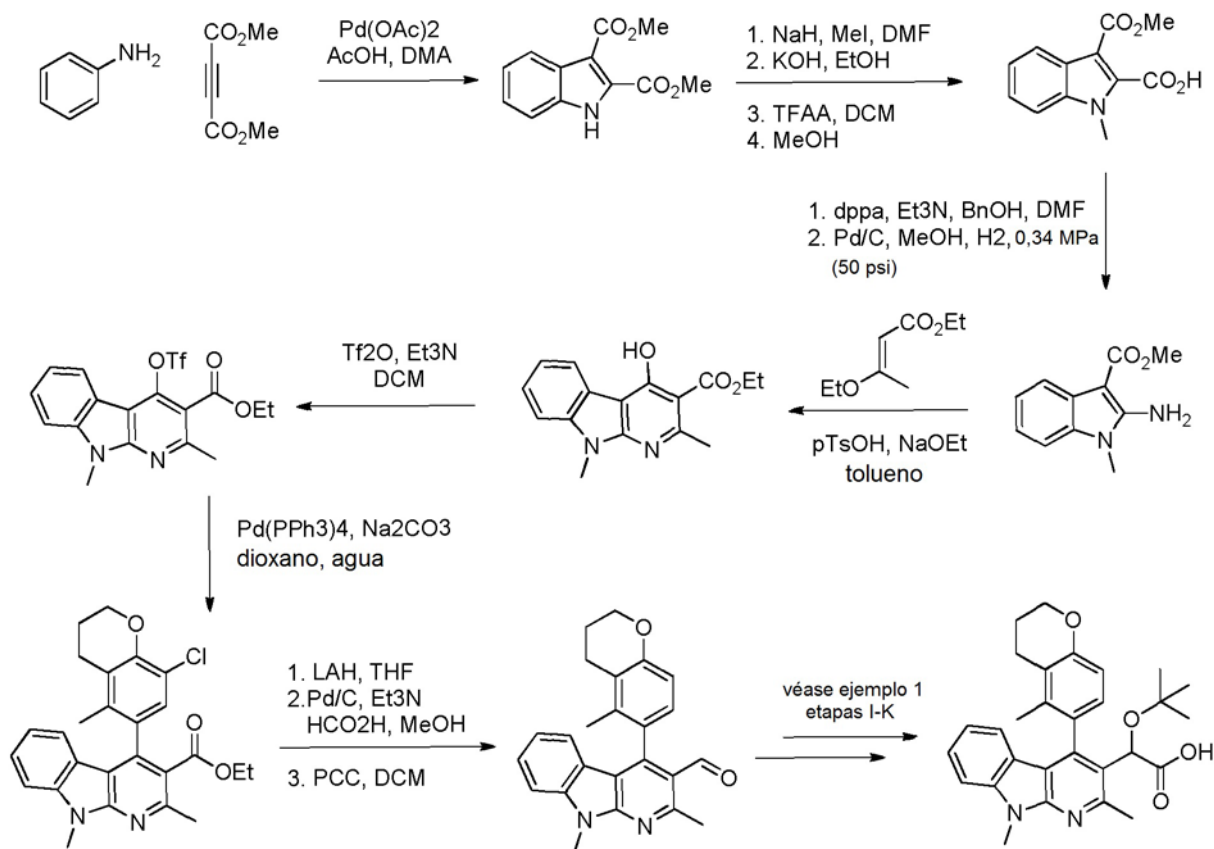
## Etapa B

- 15 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-(4,5-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, sal de ácido trifluoroacético



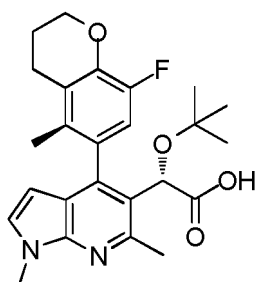
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 83 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo y 4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina para proporcionar un residuo de color amarillo pálido (6,1 mg, 16 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,23 - 7,13 (m, 3 H), 7,13 - 7,05 (m, 1 H), 6,92 - 6,86 (m, 1 H), 6,85 - 6,78 (m, 1 H), 6,12 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,35 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,34 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 550 (M+1).

## Esquema 9



## Ejemplo 122

5 **ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**  
**Sal del ácido trifluoroacético**

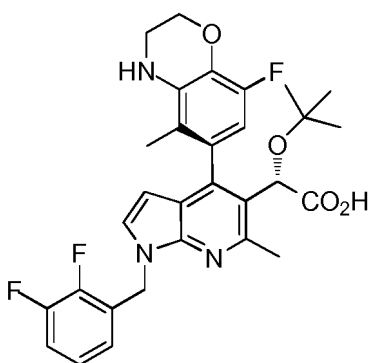


10 El compuesto del título se hizo de una manera similar como el Ejemplo 100 excepto que comenzó a partir de N-metil pirrolidinona en la Etapa C, y que usó 2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la Etapa N. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo:

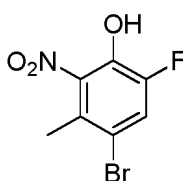
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,13 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 4,32 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,82 - 2,60 (m, 2 H), 2,26 - 2,06 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 441 (M+1).

## Ejemplo 123

15 **ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

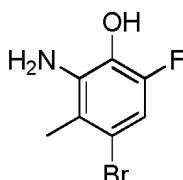


## Etapa A

*4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-nitrofenol*

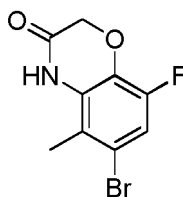
- 5 A una solución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilfenol (1,26 g, 6,15 mmol) en ácido acético (4 ml) y cloroformo (2 ml) se le añadió ácido nítrico concentrado (0,392 ml, 6,15 mmol) a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos (~ 50 % del producto deseado). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-15 %/ n-hexano) para proporcionar 4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-nitrofenol (0,69 g, 2,76 mmol, rendimiento del 44,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,57 (d, 1 H), 2,54 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 3 H); CL/EM ( $m/z$ ) ES $^-$ : 247,96 (M-1).

## Etapa B

*2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilfenol*

- 15 Una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-3-metil-2-nitrofenol (0,69 g, 2,76 mmol) en metanol (10 ml) se purgó con nitrógeno, se trató con platino al 10 % sobre carbono (0,027 g, 0,014 mmol) y después se agitó en hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) durante toda una noche. La mezcla se filtró sobre Celite (lavándose con metanol y diclorometano) y el filtrado se concentró para proporcionar 2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilfenol (647 mg) en forma de un sólido de color pardo claro, que se usó directamente sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 6,68 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H); CL/EM ( $m/z$ ) ES $^+$  = 219,98 (M+1).

## Etapa C

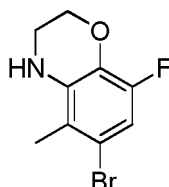
*6-bromo-8-fluoro-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona*

- 25 Una suspensión enfriada con hielo de 2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilfenol (647mg) y carbonato potásico (1,526 g, 11,04 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (10 ml) se trató mediante la adición gota a gota de bromuro de 2-bromoacetilo (0,320 ml, 3,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató

5 lentamente con agua (10 ml+ 10ml), después se vertió en agua (50ml) y se agitó para formar una suspensión que se pasó a través de una frita de vidrio fino y se secó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se lavó con isopropanol frío y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-8-fluoro-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (510 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,83 (s a, 1 H), 7,10 (d,  $J$  = 9,6 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H). CL/EM ( $m/z$ ) ES<sup>+</sup> =259,99 (M+1).

## Etapa D

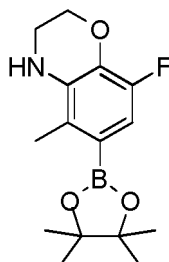
## 6-bromo-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



10 Una mezcla enfriada con hielo de 6-bromo-8-fluoro-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (510 mg, 1,961 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (8 ml) se trató con borano 1 M en THF (2,94 ml, 2,94 mmol) (1,5 equiv.) y después se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se enfrió a 0° C y después se inactivó lentamente con NaOH 1 N (5 ml x 10). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después, se concentró para proporcionar 6-bromo-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (450 mg) en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 6,77 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1 H), 4,28 - 4,25 (m, 2 H), 3,77 (s a, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H); CL/EM ( $m/z$ ) ES<sup>+</sup> =245,99 (M+1).

## Etapa E

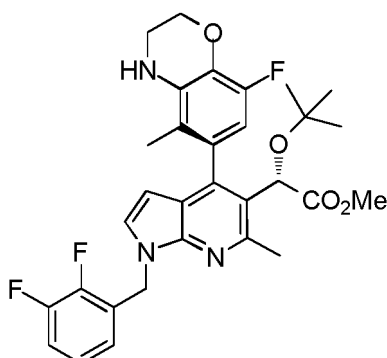
## 8-fluoro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



20 Una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (450 mg, 1,829 mmol), acetato potásico (0,542 g, 5,52 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,701 g, 2,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,068 g, 0,083 mmol) y después el matraz se sumergió en un baño de aceite a 90 °C y se calentó durante una hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua y después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar 8-fluoro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (304 mg, 1,037 mmol, rendimiento del 37,6 % durante 4 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 6,98 (d,  $J$  = 11,5 Hz, 1 H), 4,32 - 4,29 (m, 2 H), 3,67 (s a, 1 H), 3,52 - 3,49 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,33 (s, 12 H); CL/EM ( $m/z$ ) ES<sup>+</sup> =294,17 (M+1).

## Etapa F

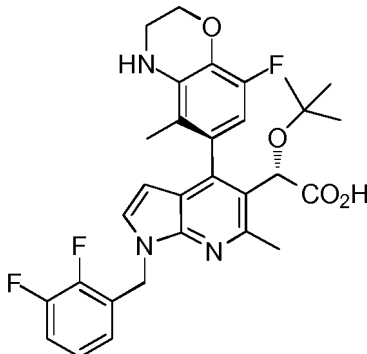
## 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



5 A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-yodo-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (97,8 mg, 0,185 mmol) en DMF (2,7 ml) se le añadió 8-fluoro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (59,7 mg, 0,204 mmol), carbonato potásico (77 mg, 0,555 mmol) y agua (0,3 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min seguido de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32,1 mg, 0,028 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 minutos la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (ISCO EtOAc/hexanos al 0-20 %, después al 40 %, producto eluido al 40 %) para proporcionar el compuesto del título (93,9 mg, 0,165 mmol) en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,12 - 6,98 (m, 4 H), 6,36 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,63 - 5,56 (m, 1 H), 5,49 - 5,43 (m, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 4,42 - 4,35 (m, 2 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,62 - 3,57 (m, 5 H), 2,79 (s, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 568,42 (M+1).

#### Etapa G

15 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2, 3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



20 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (93,9 mg, 0,165 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua 2:2:1 (5 ml) se trató con hidróxido de litio (120 mg, 5,01 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta que la reacción se estimó completa. La mezcla se concentró; se añadió agua y después se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 76 % durante 2 etapas) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,12 - 7,05 (m, 2 H), 7,04 - 6,96 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 5,25 (s, 1 H), 4,37 (t, J = 4,1 Hz, 2 H), 3,58 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 554,09 (M+1).

#### Administración y Formulación

30 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. En consecuencia, se entiende que la palabra "o" en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere tanto a un compuesto o a una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativa), o un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación. El experto en la materia apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

10 Pueden prepararse sales de ácido farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención a partir de los siguientes ácidos, incluyendo, sin limitación a, fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoroacético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzóico, nicotínico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, fosfórico, fosfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético.

20 Las sales de base inorgánicas farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención incluyen iones metálicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos apropiados, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amonio calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares en sus valencias habituales. Ejemplos de sales de base incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Otros ejemplos de sales de base incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Aún otros ejemplos de sales de base incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcóxidos, que incluyen NaOH, KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaH y -t-butóxido potásico.

30 Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen en parte, trimetilamina, dietilamina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína; aminas sustituidas, que incluyen las aminas sustituidas de origen natural; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

40 Todas las sales anteriores pueden prepararse por los expertos en la materia por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención puede sintetizarse a partir de compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 45 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 pág. 1418.

50 Los compuestos de la invención pueden presentarse tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

55 Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alqueno o alquénico o un grupo cicloalilo, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede suceder el isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomerismo.

Se incluyen dentro del ámbito de los compuestos reivindicados de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I, que incluyen compuestos que presentan más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se

incluyen sales de adición de ácido o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

- 5 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen, la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

10 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en el caso en el que el compuesto de Fórmula I, contiene un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisómera resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se convierten en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes, por medios bien conocidos por un experto en la materia.

15 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contienen isopropanol del 0 al 50 %, típicamente del 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).]

- 20 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I, en la que uno o más de los átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

25 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

30 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos de tritio radioactivo, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

- 35 Compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula I, generalmente, pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando unos reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo sin marcar empleado previamente.

40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como profármacos. Por lo tanto, determinados derivados de compuestos de la Fórmula I, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí solos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, se convierten en compuestos de Fórmulas I, II o III, teniendo la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como 'profármacos'.

45 La administración de las entidades químicas descritas en el presente documento puede ser *a través de* cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven a utilidades similares, que incluyen, pero sin limitación, las vías oral, sublingual, subcutánea, vía intravenosa, intranasal, vía tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, por vía vaginal, rectal o intraocular. En algunas realizaciones, se usa la administración oral o parenteral.

50 Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación sólida, semisólida, líquida y de aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas también pueden administrarse en formas de dosificación sostenidas o de liberación controlada, que incluyen inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, para administración pulsada prolongada y/o cronometrada a una velocidad predeterminada. En determinadas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de una dosis precisa.



Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden administrarse solas o más típicamente en combinación con un vehículo farmacéutico convencional, excipiente o similar (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes de pH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, trietanolamina acetato, oleato de trietanolamina y similares). En general, dependiendo del modo previsto de administración, la composición farmacéutica contendría de aproximadamente el 0,005 % al 95 %; en determinadas realizaciones, de aproximadamente el 0,5 % al 50 % en peso de una entidad química. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación se conocen o serán evidentes para los expertos en esta materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

En determinadas realizaciones, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y por lo tanto la composición contendrá, junto con el principio activo, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similar; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante, tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, un maruma, una solución o una suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) en una cápsula de gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc. al menos una entidad química y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similar) para formar una solución o suspensión. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje de entidades químicas contenido en tales composiciones parenterales es altamente dependiente de su naturaleza específica, así como la actividad de las entidades químicas y las necesidades del sujeto. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes del principio activo del 0,01% al 10% en solución, y será mayor si la composición es un sólido que se diluirá posteriormente hasta los porcentajes anteriores. En determinadas realizaciones, la composición comprenderá de aproximadamente el 0,2 al 2% del agente activo de la solución.

Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en este documento también pueden administrarse al tracto respiratorio como un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen un diámetro de menos de 50 micrómetros, en determinadas realizaciones, menos de 10 micrómetros.

En general, las entidades químicas proporcionadas se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad actual de la entidad química, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se esté tratando, la edad y estado de salud relativo del paciente, la potencia de la entidad química usada, la vía y forma de administración, y otros factores. El fármaco puede administrarse más de una vez al día, tal como una o dos veces al día.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de las entidades químicas descritas en este documento pueden variar desde aproximadamente 0:01 a 200 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día; tal como aproximadamente 0.01-100 mg/kg/día, por ejemplo, de aproximadamente de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 7-3500 mg por día.

En general, las entidades químicas se administrarán como composiciones farmacéuticas por una de cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdermal, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). En determinadas realizaciones, con la administración oral de un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo con el grado de aflicción que puede usarse. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada. Otra manera para administrar las entidades químicas proporcionadas es la inhalación.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Para la administración a través de inhalación, la entidad química puede formularse como solución líquida, suspensiones, propulsores de aerosol o polvo seco y cargado en un dispensador adecuado para la administración. Existen varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéutica: inhaladores nebulizadores, Inhaladores de dosis medidas (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se formulan en una forma líquida) para pulverizar como una niebla que se lleva al tracto respiratorio del paciente. Los MDI típicamente tienen una formulación envasada con un gas comprimido. Tras la actuación, el dispositivo descarga una

cantidad medida de agente terapéutico por gas comprimido, proporcionando por lo tanto un procedimiento fiable de administración de una cantidad determinada de agente. DPI distribuye agentes terapéuticos en forma de un polvo de flujo libre que puede ser dispersado en la corriente de aire inspiratoria del paciente durante la respiración por el dispositivo. Con el fin de conseguir un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente, tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en una forma de cápsula y se dispensa con cada actuación.

Recientemente, las composiciones farmacéuticas que se han desarrollado para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad basado en el principio de que se puede aumentar la biodisponibilidad aumentando el área de superficie, es decir, tamaño de partícula decreciente. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1000 nm en las que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente US n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia fármaco se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.

Las composiciones se comprenden de, por lo general, al menos una entidad química descrita en el presente documento en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, administración de ayuda, y no afectan negativamente al beneficio terapéutico de la al menos una entidad química descrita en el presente documento. Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticamente sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnata seca y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse entre glicerol, propilenglicol, agua etanol y diversos aceites, incluidos aquellos cuyo origen es petróleo, animal, vegetal u origen sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos, para soluciones inyectables, incluyen agua, salino, dextrosa acuosa y glicoles.

Pueden usarse gases comprimidos para dispersar una entidad química descrita en el presente documento en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18<sup>a</sup> ed., 1990).

La cantidad de la entidad química en una composición puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la composición contendrá, sobre una base en porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de al menos una entidad química descrita en el presente documento basada en la composición total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En determinadas realizaciones, al menos una entidad química descrita en el presente documento está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso. Las composiciones farmacéuticas representativas que contienen al menos una entidad química descrita en el presente documento se describen a continuación.

### **Ejemplos biológicos**

#### **Ejemplo 133**

##### **ACTIVIDAD ANTI-VIH**

##### **Ensayo de MT4**

Los valores de la actividad y la citotoxicidad del VIH antiviral para los compuestos de la invención de la Tabla 1 se midieron en paralelo en la línea celular MT-4 transformada con HTLV-1 basándose en el método descrito anteriormente (Hazen y col. 2007 La actividad antivirica *in vitro* del nuevo inhibidor de la proteasa del tipo 1 de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) basado en tirosilo, brecanavir (GW640385) en combinación con otros antirretrovirales y contra un panel de HIV resistente a inhibidores de proteasas (Hazen y col. "In vitro antiviral activity of the novel, tyrosil-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV", Antimicrob. Agents Chemother. 2007 51: 3147-3154; y Pauwels y col., "Sensitive and rapid assay on MT-4 cells for the detection of antiviral compounds against the AIDS virus", J. of Virological Methods 1987, 16: 171-185).

La actividad de la luciferasa se midió 96 horas después añadiendo un título celular Luciferase (Promega, Madison, Wis.). El porcentaje de inhibición de los datos de protección celular se representó en relación con ningún control compuesto. En la misma condición, la citotoxicidad de los compuestos se determinó usando el título celular Glo™ (Promega, Madison, Wis). Las  $CI_{50}$ s se determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos usando dilución en serie de 3-4 veces para cada compuesto, que se extiende en un intervalo de concentración > de 1000 veces.

## ES 2 624 984 T3

Estos valores se representan frente a las concentraciones de los compuestos molares utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros estándar:

$$y = ((V_{\max} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_2$$

en la que:

- 5       $Y_2$  = mínimo y  $n$  = factor de pendiente  
 $V_{\max}$  = máximo y  $x$  = concentración del compuesto [M]  
 $K = CE_{50}$

Cuando se probó en el ensayo MT4, se encontraron determinados compuestos de la Tabla 1 que tenían los valores de  $CI_{50}$  listados en la Tabla 2.

10

**Tabla 2**

<b>Compuesto número (de la Tabla 1)</b>	<b>Ensayo VIH de MT4 <math>CI_{50}</math> (<math>\mu</math>M)</b>
1	0,18
2	0,08
3	0,09
4	1,05
5	0,2
6	0,182
7	0,106
8	0,16
9	0,04
10	10
11	0,09
12	2,1
13	0,43
14	0,71
15	0,1
16	0,36
17	10
18	0,1
19	0,17
20	0,23
21	0,1
22	0,86
23	0,27
24	0,125
25	0,14
26	0,12
27	0,08
28	6,56
29	0,024
30	0,07
31	0,04
32	0,1
33	0,096
34	0,06
35	0,42
36	50
37	0,07
38	0,12
39	0,068
40	0,125
41	0,1
42	0,58
43	0,084
44	0,053
45	0,055
46	0,1
47	50

(continuación)

Compuesto número (de la Tabla 1)	Ensayo VIH de MT4 CI50 ( $\mu\text{M}$ )
48	0,03
49	0,123
50	0,035
51	0,09
52	0,37
53	0,055
54	0,045
55	0,021
56	0,025
57	0,027
58	0,08
59	0,38
60	0,181
61	0,41
62	0,98
63	3,96
64	0,68
65	0,59
66	7,34
67	0,25
68	0,04
69	0,016
70	0,19
71	1,31
72	2,33
73	4,1
74	0,9
75	0,65
76	0,35
77	0,03
78	0,3
79	0,123
80	0,124
81	0,955
82	50
83	0,005
84	0,107
85	0,065
86	0,48
87	0,168
88	0,98
89	0,046
90	0,11
91	0,04
92	0,006
93	0,012
94	0,181
95	0,008
96	0,1
97	0,09
98	0,367
99	0,81
100	0,013
101	1,42
102	0,1
103	0,008
104	0,44
105	0,015
106	
107	0,037

(continuación)

Compuesto número (de la Tabla 1)	Ensayo VIH de MT4 CI50 ( $\mu\text{M}$ )
108	0,011
109	0,009
110	0,08
111	0,029
112	0,022
113	0,036
114	0,14
115	0,009
116	0,15
117	0,002
118	0,014
119	2,86
120	0,003
121	0,006
122	0,055
123	0,021

**Ejemplos de Formulación**

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**5 Ejemplo 134****Formulación de comprimido**

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensan en comprimidos con punta única.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
compuesto	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

**Ejemplo 135****10 Formulación de la cápsula**

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de envoltura dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
compuesto	200
Lactosa, secado con aerosol	148
estearato de magnesio	2

**Ejemplo 136****Formulación de suspensión**

15 Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Ingrediente	Cantidad
compuesto	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metal parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g

(continuación)	
Ingrediente	Cantidad
azúcar granulado	25,0 g
sorbitol (solución al 70 %)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizantes	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. (cantidad suficiente) a 100 ml

**Ejemplo 137**

**Formulación inyectable**

- 5 Los siguientes ingredientes se mezclaron para formar una formulación inyectable.

Ingrediente	Cantidad
compuesto	0,2 mg-20 mg
solución tampón de acetato sódico,	0,4 M 2,0 ml
HCl (1 N) o NaOH (1 N)	c.s. para pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

**Ejemplo 138**

**Formulación de supositorio**

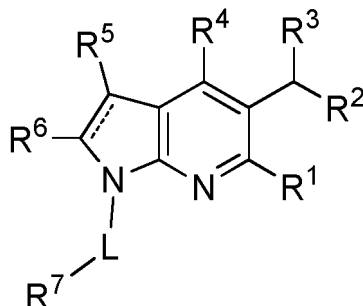
- 10 Un supositorio de un peso total de 2,5 g se prepara mezclando el compuesto con Witepsol® H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad
compuesto	500 g
Witepsol® H-15	balance

## REIVINDICACIONES

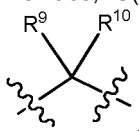
1. Un compuesto que comprende la estructura de Fórmula (I):

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace,  $-C(O)NH-$ ,  $-SO_2-$ , metileno, etileno, y



en la que los grupos  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden opcionalmente unirse juntos para formar un anillo ciclopropilo;

$R^1$  se selecciona entre alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ );

10  $R^2$  es carboxilo;

$R^3$  es terc-butoxi;

$R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, dihidrobenzopirano, dihidrooxazina, naftalenilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidroindenilo, benzotiazolilo, ciclohexenilo, furanilo, pirazolilo y tetrahidropiridoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre metilo, etilo, oxo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, trifluorometilo, metilsulfonilo, dimetilamida, ciclohexiloxi, acetilo y fluorometilo;

15  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en  $-H$ , metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxietoxi, ciclohexilo, fluorofenilmetoxi, difluorofenilmetoxi, piridinilmetoxi, trifluorofenilmetoxi, fluoropiridinilmetoxi, metilpiridinilmetoxi, fenilo, dimetiloxazolilmetoxi, tiofenilmetoxi, fluoroetoxi, clorotiofenilmetoxi, metiltiofenilmetoxi, hidroxietoxi, dimetilaminoetoxi, difluorometoxi, pirrolidiniletoxi, morfoliniletoxi, carboxilmetoxi, dimetilsulfamoiloxi, trifluorometilo, metilsulfonilfenilmetoxi, clorofenilmetoxi, pirimidinilmetoxi, trifluorometoxifenilmetoxi, clorobromofenilamino, piperidinilo, piperidinilmetilo, dioxiomorfolinilo, morfolinilo, morfolinilcarbonilo, etilamida, fluorofenilo, metoxifenilmetilo, metilpiridinilo, fenilmetilo, feniletilo, nitrilo, aminocarbonilo, aminometilo, morfolinilmetilo, bis(piridinilmetil)aminometilo, pentilpirazolilo, piridinilmetilaminometilo, acetamidometilo, etilureidometilo, piridinilo, carboxiformamidometilo, metilsulfonamidometilo, dimetilaminofenilo, dimetilaminosulfonilaminometilo, metilpirrolilo, metilpirazolilo, metilfuranilo, furanilo, dimetilpirazolilo, pirazolilo metoxipiridinilo y dimetilisoxazolilo, y en la que  $R^7$  está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados

20 entre el grupo que consiste en halo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, triazolilo y butoxicarbonilo;

$R^9$  se selecciona independientemente entre  $-H$  y alquilo ( $C_1-C_6$ ); y

$R^{10}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 35 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético,



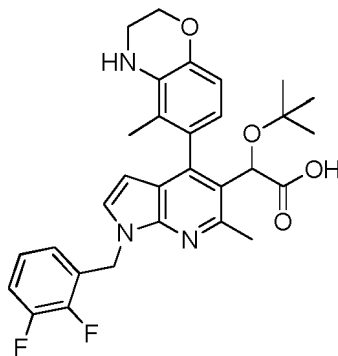


- ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-((1R, 4R)-4-metilciclohexil)-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-neopentil-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 5 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,5-difluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (R)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(croman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-(4-clorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-cloro-5-metilcroman-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 30 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(P)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,4-dimetilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 35 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(7-fluorocroman-6-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 55 ácido (2S)(2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 60 ácido (2S)(2M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético,  
 65 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-

- b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 5 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-4-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluoro-2-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-(4,5-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-2,3-dihidro-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-ciclopropil-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-ciclopropil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-metil-4-(p-tolil)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizin-3-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-3,6-dimetil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(terc-butil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(p-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético  
 y  
 25 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(2,3-difluorobencil)-4-((R)-8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-6-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,

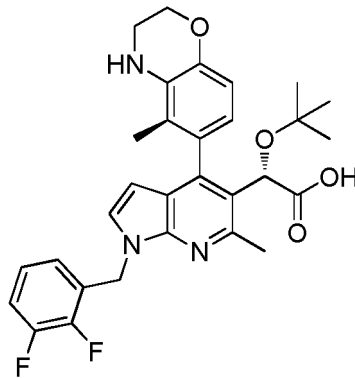
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto está en la forma de una sal.
- 30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto está en la forma de una sal del ácido trifluoroacético.
5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto está en la forma de una sal del ácido trifluoroacético.
7. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto está en la forma de una sal del ácido trifluoroacético.
- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento.
11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la pre o el tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediado al menos en parte por un virus de la familia de los *retrovirus* del virus.
- 10 12. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en la que dicho virus es un virus VIH.
13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende adicionalmente la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos contra un virus VIH.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho agente activo contra el virus VIH se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores nucleótidos de transcriptasa inversa; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; inhibidores de la proteasa; inhibidores de entrada, unión y fusión; inhibidores de la integrasa; inhibidores de la maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.
- 15