

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 443**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2012 PCT/US2012/055838**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13043553**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2012 E 12833476 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2757887**

54 Título: **Compuestos de pirrolopiridinona y procedimientos de tratamiento del VIH**

30 Prioridad:

**22.09.2011 US 201161537649 P**

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

**13.09.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAYDAR, SIMON N.;  
JOHNS, BRIAN ALVIN y  
VELTHUISEN, EMILE JOHANN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 632 443 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolopiridinona y procedimientos de tratamiento del VIH

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrolopiridinona sustituidos, a composiciones farmacéuticas y al uso de las mismas para i) inhibir la replicación del VIH en un sujeto infectado por VIH o (ii) tratar a un sujeto infectado por VIH, mediante la administración de dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

10 Actualmente, la supresión a largo plazo de la replicación viral con fármacos antirretrovirales es la única opción para tratar la infección por VIH-1. Hasta la fecha, una serie de fármacos aprobados han demostrado que aumentan en gran medida la supervivencia del paciente. Sin embargo, los regímenes terapéuticos conocidos como terapia antirretrovírica altamente activa (HAART) son normalmente complejos debido a que debe administrarse al paciente una combinación de diferentes fármacos para evitar la rápida aparición 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.

15 La aparición de aislados de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos (MDR) tiene graves consecuencias clínicas y debe suprimirse con un nuevo régimen de fármacos, conocida como terapia de rescate. 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 de tres a cuatro fármacos que se dirigen a las enzimas víricas RT y proteasa (PR). 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, de entrada y de la integrasa (IN). Sin embargo, ya se ha informado acerca de resistencia a las tres nuevas clases de fármacos, tanto *in vitro* como *in vivo*. 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.

**Sumario de la invención**

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

30 ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 35 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-1-((2-metil-tiazol-4-il)metil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-((2-hidroxi-4-metilfenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(1-feniletil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 55 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((4-fluorofenil)sulfonil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-

- pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 5 ácido 2-(1-(4-boronobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-carbamoilbencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-1-(4-((trifluorometil)tio)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 30 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)(M)-2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 35 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-(4-nitrobencil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(ciclohexilmetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 55 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 60 ácido *terc*-butoxi-[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il]-acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético,  
 65 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)acético,

ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 5 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

También se describen intermedios sintéticos, procedimientos para preparar los compuestos de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y composiciones de los mismos y sus usos terapéuticos.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un paciente que esté mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la infección vírica está mediada por el virus del VIH. Esas y otras realizaciones se describen adicionalmente en el texto que sigue a continuación.

En otro aspecto, una realización particular de la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto infectado por VIH que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto más, una realización particular de la presente invención proporciona un compuesto para su uso en la inhibición de la progresión de la infección por VIH en un sujeto en riesgo de infección por VIH que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 35 **Descripción detallada de las realizaciones representativas**

A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas realizaciones que se refieren a compuestos, composiciones y usos. Se pretende que las diferentes realizaciones descritas proporcionen una diversidad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Incluso debe entenderse que las descripciones de las diversas realizaciones proporcionadas en el presente documento puede tener un ámbito superpuesto.

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que la siguen, se hará referencia a una diversidad de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados.

"Compuesto", "compuestos", "entidad química" y "entidades químicas", como se usa en el presente documento, se refieren a un compuesto de la invención y a cualquier forma de los compuestos, incluyendo los racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o los compuestos.

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización de la invención, los compuestos de la invención o las 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.

"Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refieren a los compuestos, tal como se han 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.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más

estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren 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 tanto a un resto de anillo -NH- como a un resto de anillo =N-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

El término "atropisómero" se refiere a un estereoisómero resultante de un eje de asimetría. Este puede ser el resultado de una rotación restringida alrededor de un único enlace en el que la barrera rotacional es suficientemente alta como para permitir la diferenciación de las especies isoméricas hasta e incluyendo el aislamiento completo de un diastereómero estable o especies enantioméricas no interconvertibles [ref. Eliel]. 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 interconvertirse 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 frente a la interconversión en condiciones ambientales y/o a temperaturas elevadas, de manera que la resolución y el aislamiento son posibles y producen especies estables. Cuando se conocen, los atropisómeros resueltos se nombran utilizando la nomenclatura helicoidal. Para esta denominación, solo se toman en consideración 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 sentido horario, la configuración es P, si está en el sentido antihorario, la configuración es M.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos 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, tales 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.

"Paciente" 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.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la tabla 1.

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

ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-((2-hidroxi-4-metilfenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(1-feniletal)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,

- ácido 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 5 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((4-fluorofenil)sulfonil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-(4-boronobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 15 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-carbamoilbencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-1-(4-((trifluorometil)tio)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 30 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 35 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 45 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)(M)-2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 55 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-(4-nitrobencil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 60 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(ciclohexilmetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 65 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,

pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido *terc*-butoxi-[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il]-  
 acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético,  
 5 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(*p*-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-  
 c]piridin-8-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-  
 il)acético,  
 10 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-  
 il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-  
 pirido[3,4-b]indol-3-il)acético,  
 15 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-  
 il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-  
 5-il)acético,  
 20 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-  
 5-il)acético, y,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-  
 5-il)acético,  
 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Dichos compuestos de la invención pueden presentarse en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La  
 invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros  
 (R) y (S), 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 ámbito de la presente invención. Los átomos de carbono asimétrico adicionales pueden estar presentes en un  
 30 sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos,  
 estén incluidos en la presente invención.

Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos y los isómeros *d* y *l* pueden prepararse utilizando sintones quirales o  
 reactivo quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero  
 particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica o mediante  
 35 derivatización con un agente 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 en los que la  
 molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino o un grupo funcional ácido, tal como un grupo  
 carboxilo, las sales diastereoméricas pueden formarse con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido  
 de resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccional o medios cromatográficos conocidos  
 40 en la técnica y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y  
 diastereoisómeros se realiza frecuentemente usando cromatografía empleando fases estacionarias quirales,  
 opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de  
 aminas).

45 En otra realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal  
 farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una  
 infección vírica en un ser humano.

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 de la invención.

50 En una realización, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención 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.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables de  
 los mismos, 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  
 55 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  
 60 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 invención 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.

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:

- 10 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;
- 15 inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (que incluyen un agente que tiene actividad antioxidante, tal como immunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares;
- inhibidores de la proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir y agentes similares;
- Inhibidores de la entrada, unión y fusión, tales como enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix y agentes similares;
- 20 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; e 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, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/39619, PCT/US03/39618, PCT/US03/39740 y PCT/US03/39732 y agentes similares.

25 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. Como se ha indicado, 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.

30 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.

35 El ritonavir es ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-1[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-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 (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 este modo a concentraciones aumentadas de compuesto activo dentro del organismo.

40 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.

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

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



GS-9350 se formula en forma de una composición inyectable. En una realización, es un kit que contiene el compuesto de la invención formulado en forma de una inyección parenteral de acción prolongada y el GS-9350 se formula en forma de una composición inyectable.

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

15 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.

En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar una infección vírica en un mamífero que está mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un mamífero, que haya sido diagnosticado de dicha infección vírica o que se encuentre en riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de la invención.

20 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un mamífero que está mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un mamífero, que haya sido diagnosticado de dicha infección vírica o que se encuentre en riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de la invención, en la que dicho virus es un virus VIH.

25 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un mamífero que está mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un mamífero, que haya sido diagnosticado de dicha infección vírica o que se encuentre en riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de la invención, que comprende adicionalmente la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos  
 30 contra un virus VIH.

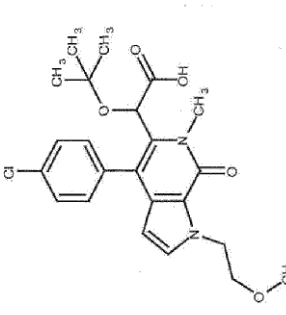
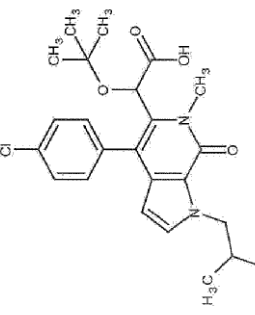
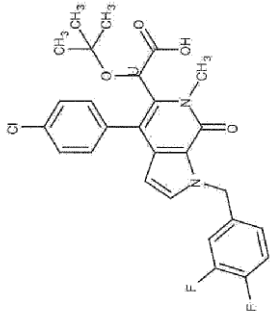
En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un mamífero que está mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus de los *retrovirus*, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un mamífero, que haya sido diagnosticado de dicha infección vírica o que se encuentre en riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de la invención, que  
 35 además comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos contra el virus del VIH, 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.

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

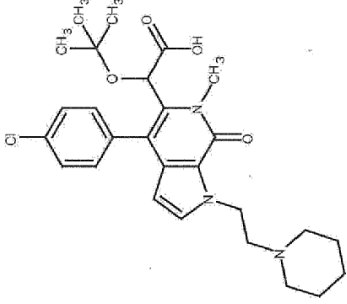
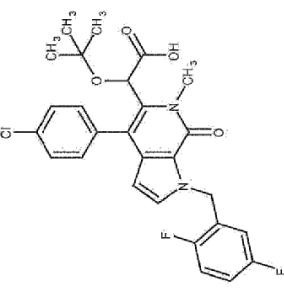
Tabla 1

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
1		ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-( <i>tert</i> -butoxi)acético	0,22
2		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,16
3		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,46

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
4		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	1,55
5		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	5,00
6		ácido (S)-2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,14

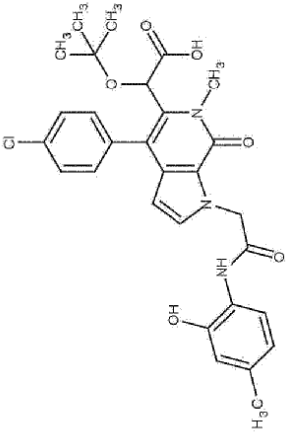
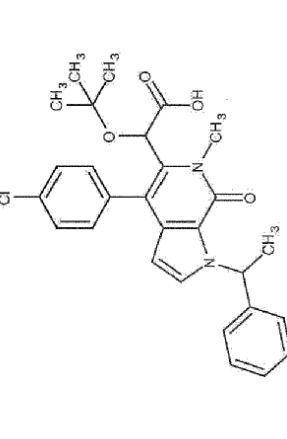
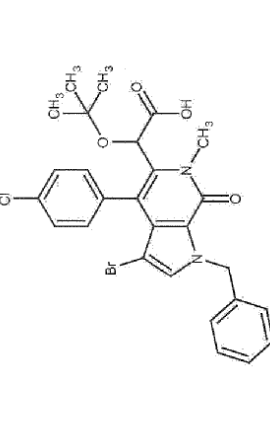
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
7		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	1,00
8		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,13

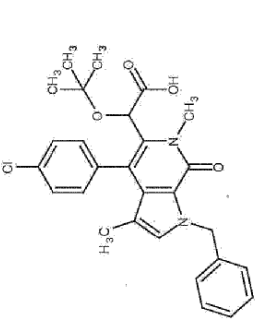
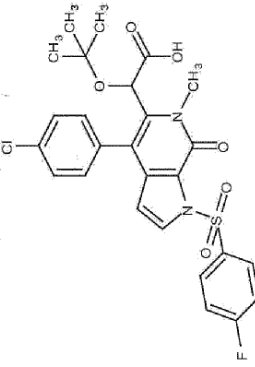
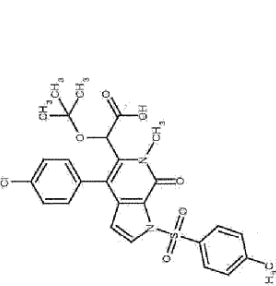
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
9		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	1,25
10		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	3,00
11		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-1-(2-metiliazol-4-il)metil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,31

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (C <sub>50</sub> ) M
12		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-((2-hidroxi-4-metilfenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	3,25
13		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(1-feniletil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,40
14		ácido 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-( <i>terc</i> -butoxi)acético	0,75

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
15		ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-( <i>terc</i> -butoxi)acético	1,62
16		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-(4-fluorofenil)sulfonil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	1,80
17		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	1,20

(continuación)

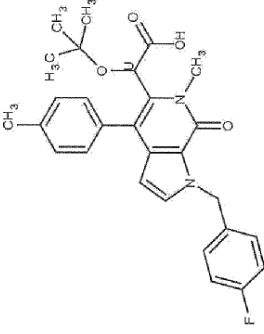
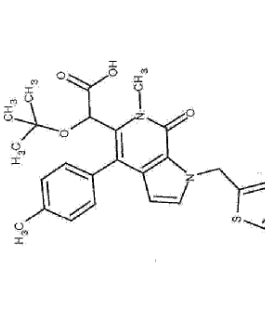
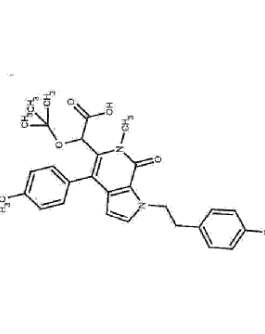
Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>60</sub> ) M
18		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxiethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	50,00
19		<p>ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(<i>tert</i>-butoxi)acético</p>	0,08
20		<p>ácido 2-(1-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(<i>tert</i>-butoxi)acético</p>	0,16



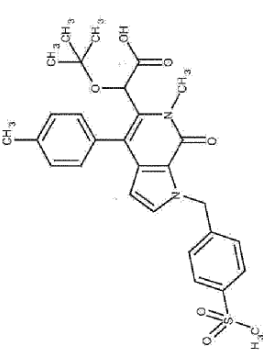
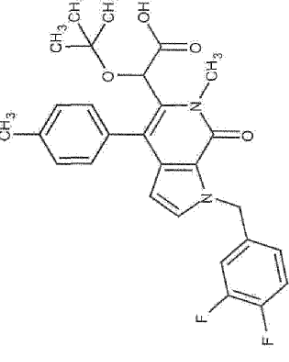
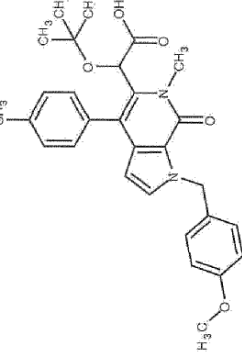
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (C <sub>50</sub> ) M
21		<p>ácido 2-(1-(4-boronobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(<i>tert</i>-butoxi)acético</p>	2,70
22		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-carbamoilbencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	8,70
23		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-1-(4-((trifluorometil)io)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	1,50

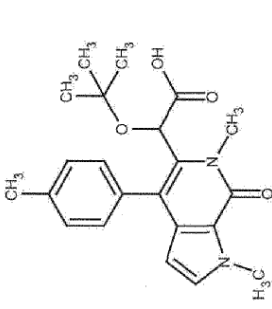
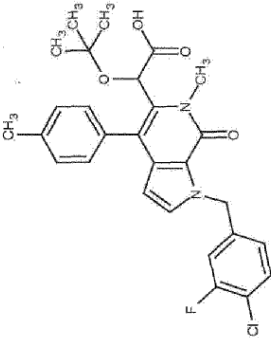
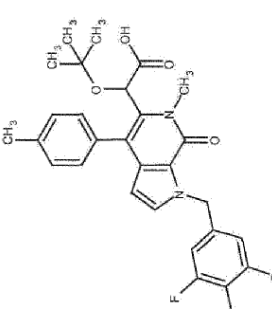
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
24		<p>ácido (S)-2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	0,04
25		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	0,22
26		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenetil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	2,25

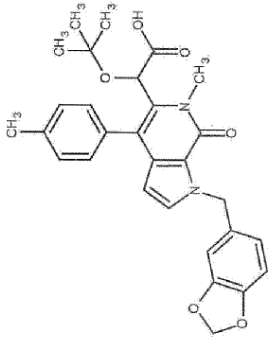
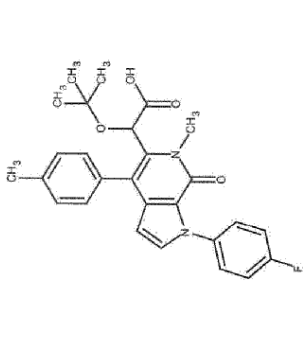
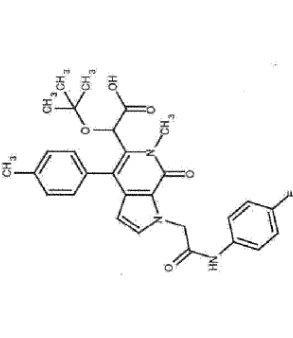
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
27		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)encil)-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	3,85
28		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorencil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	0,08
29		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	0,17

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (C <sub>iso</sub> ) M
30		<p>ácido 2-(<i>terc</i>-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	1,10
31		<p>ácido 2-(<i>terc</i>-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,11
32		<p>ácido 2-(<i>terc</i>-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,08

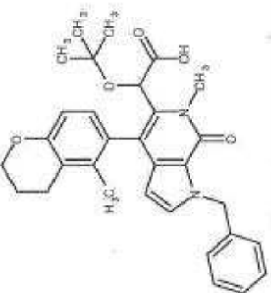
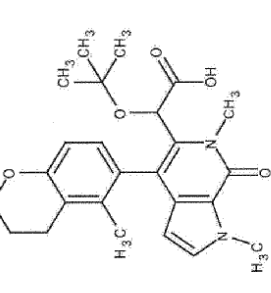
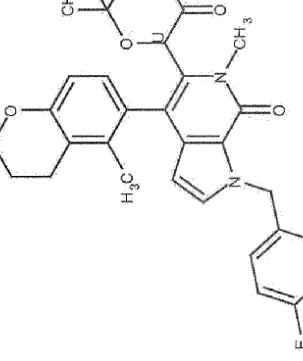
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>iso</sub> ) M
33		ácido 2-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirro[2,3-c]piridin-5-il)-2-( <i>terc</i> -butoxi)acético	0,21
34		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirro[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,77
35		ácido 2-( <i>terc</i> -butoxi)-2-(1-(2-(4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirro[2,3-c]piridin-5-il)acético	1,00

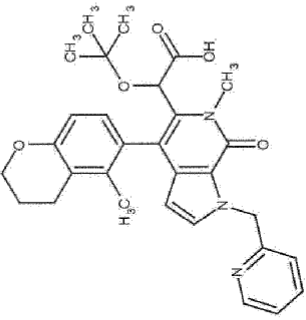
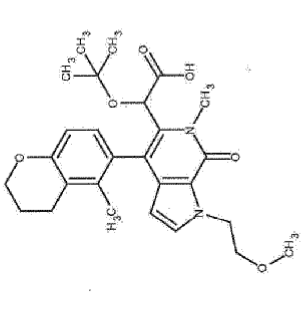
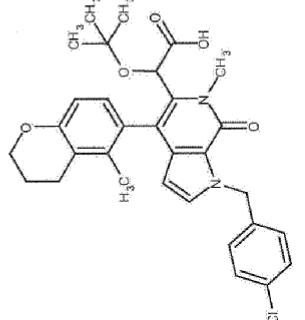
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (C <sub>150</sub> ) M
36		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	0,06
37		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)acético</p>	0,67
38		<p>ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-2-(<i>tert</i>-butoxi)acético</p>	0,07

(continuación)

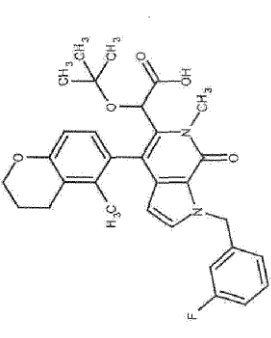
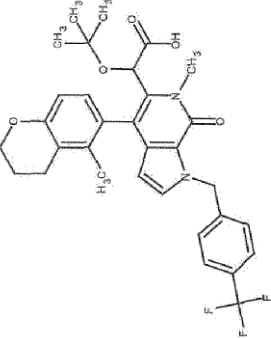
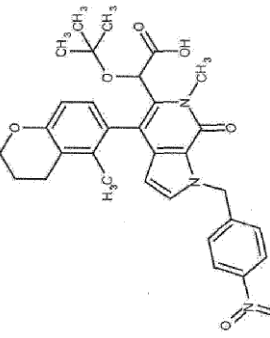
Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
39		<p>ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(<i>tert</i>-butoxi)acético</p>	1,36
40		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,50
41		<p>ácido (S)(M)-2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,01

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
42		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,54
43		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	1,10
44		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,05



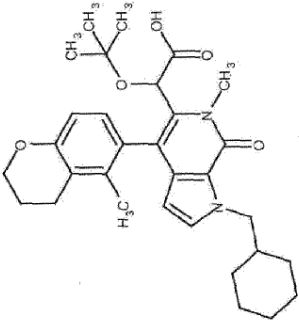
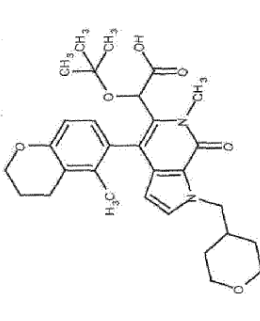
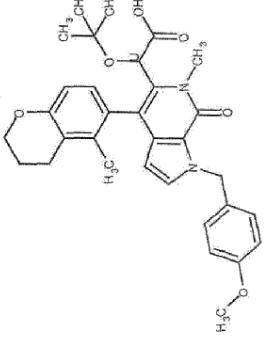
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (C <sub>iso</sub> ) M
45		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(1-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,08
46		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,09
47		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-(4-nitrobencil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,04

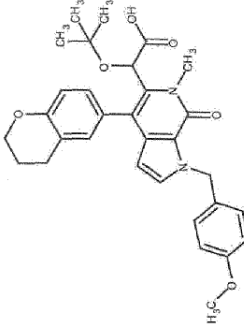
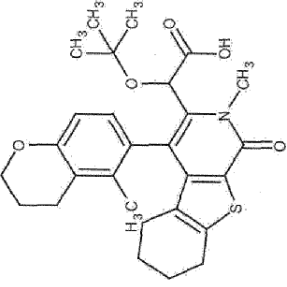
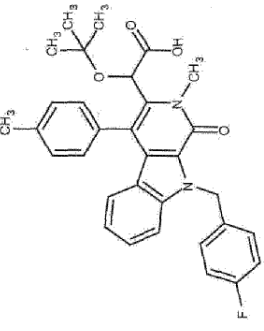
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (C <sub>iso</sub> ) M
48		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,03
49		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,04
50		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,23

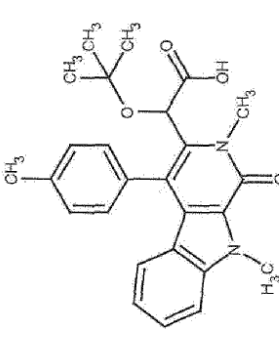
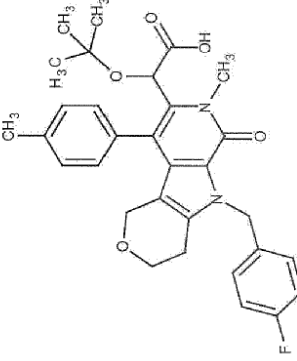
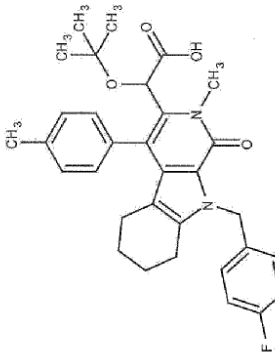
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
51		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(ciclohexilmetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,10
52		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,35
53		<p>ácido (S)(M)-2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético</p>	0,01

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
54		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético	0,10
55		ácido <i>tert</i> -butoxi-[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il]-acético	0,13
56		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético	0,74

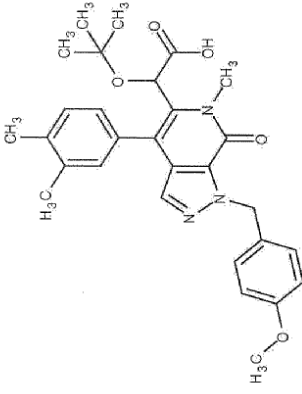
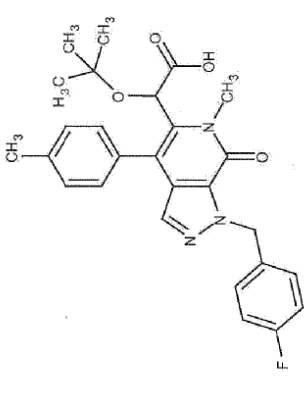
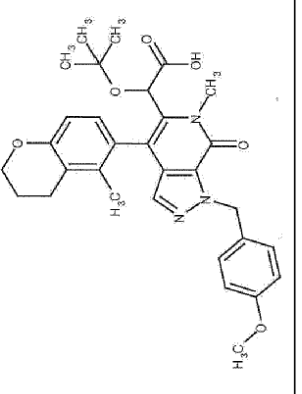
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
57		<p>ácido 2-(<i>terc</i>-butoxi)-2-(2-(9-dimetil-1-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético</p>	0,08
58		<p>ácido 2-(<i>terc</i>-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(<i>p</i>-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)acético</p>	0,75
59		<p>ácido 2-(<i>terc</i>-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético</p>	0,28

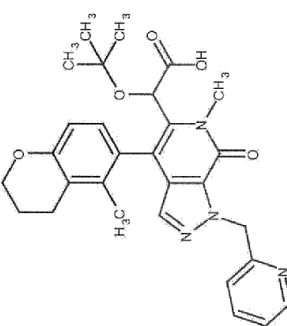
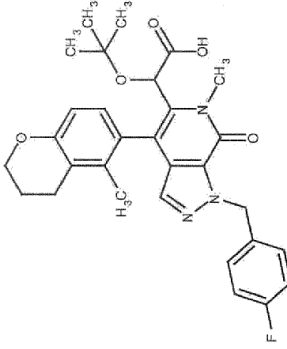
(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
60		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-<i>b</i>]indol-3-il)acético</p>	0,05
61		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-<i>b</i>]indol-3-il)acético</p>	0,10
62		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-<i>b</i>]indol-3-il)acético</p>	0,05

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
63		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazo[3,4-c]piridin-5-il)acético</p>	1,20
64		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(<i>p</i>-toil)-6,7-dihidro-1H-pirazo[3,4-c]piridin-5-il)acético</p>	0,18
65		<p>ácido 2-(<i>tert</i>-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazo[3,4-c]piridin-5-il)acético</p>	0,41

(continuación)

Compuesto y n.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MT4 (Cl <sub>50</sub> ) M
66		2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético	1,36
67		ácido 2-( <i>tert</i> -butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético	0,08



Los compuestos de la tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos sintéticos, los esquemas generales y los ejemplos descritos a continuación.

### **Procedimientos sintéticos**

5 Los procedimientos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplearon materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que cuando se dan las condiciones de procedimiento preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.); también pueden utilizarse otras condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

10 De manera adicional, los procedimientos deben emplear grupos protectores que evitan que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. 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 el mismo.

15 Además, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales y dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas de estereoisómeros. Todos estos 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 dichos compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía quiral en columna, agentes de resolución quiral y similares.

25 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, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Ernka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante 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).

35 A menos que se especifique lo contrario, las 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 pretenden que sean aproximados, por ejemplo, teniendo lugar aproximadamente a 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.

40 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.

45 El aislamiento y la purificación de las entidades químicas y productos intermedios descritos en el presente documento puede efectuarse, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, 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. Pueden obtenerse ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados por referencia a los ejemplos más adelante en el presente documento. Sin embargo, también pueden usarse otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

50 Cuando se desee, pueden resolverse los isómeros (R) y (S) 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, cromatografía de gases-líquida o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguida de la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gases-líquida o líquida en un entorno quiral, por

ejemplo en un soporte quirral, tal como sílice con un ligando quirral unido o en presencia de un disolvente quirral. Como alternativa, puede sintetizarse un enantiómero específico por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

## 5 Ejemplos

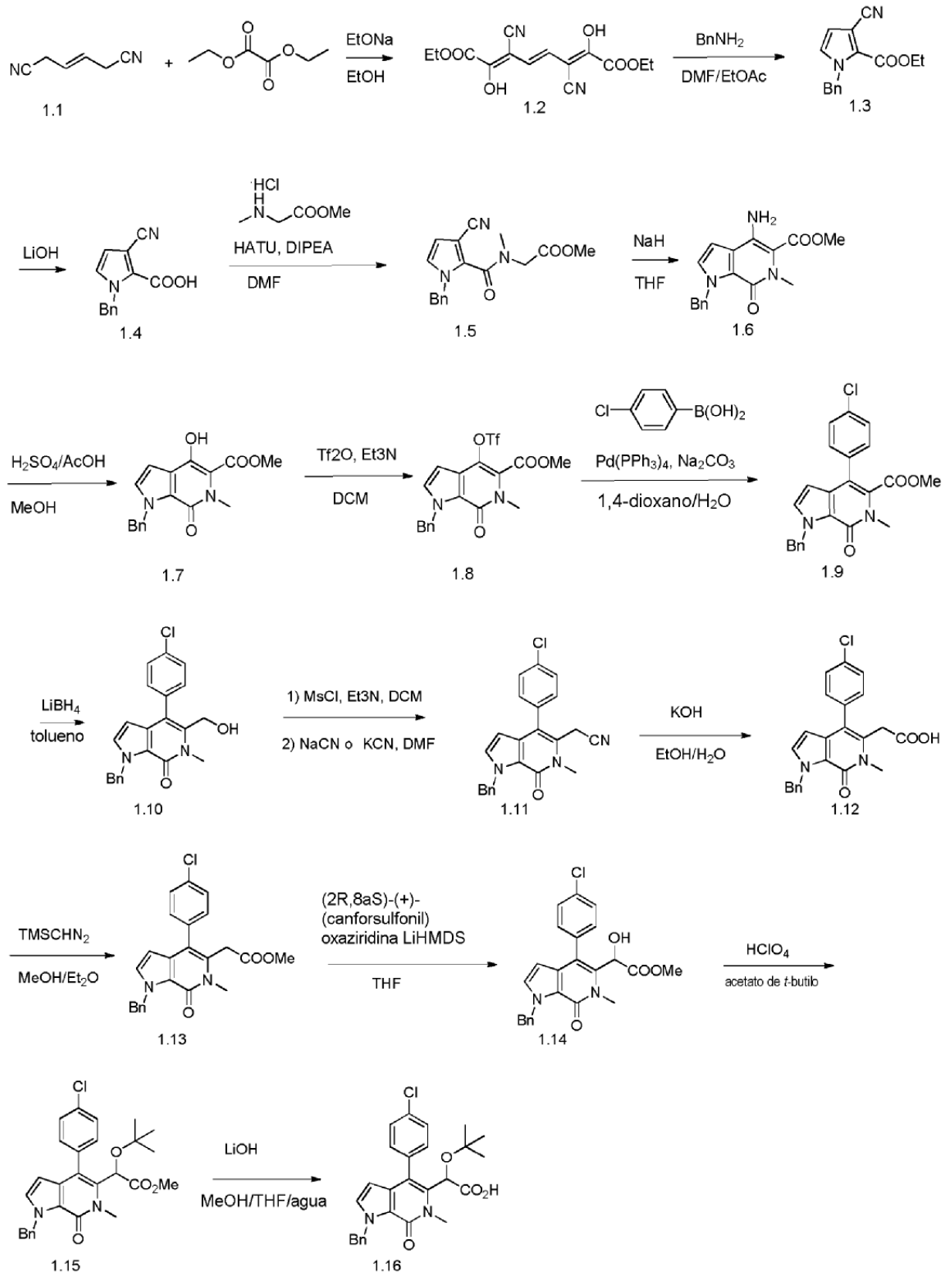
Los ejemplos siguientes sirven para describir con más detalle la forma de producir y utilizar la invención descrita anteriormente. Debe entenderse que los presentes ejemplos de ningún modo sirven para limitar el verdadero ámbito de la invención, sino que se presentan con fines ilustrativos. En los ejemplos a continuación y en los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está

10 definida, tiene su significado generalmente aceptado.

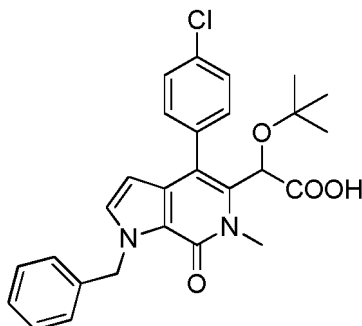
ac.	= acuoso
μl	= microlitros
μM	= micromolar
RMN	= resonancia magnética nuclear
boc	= <i>tert</i> -butoxicarbonilo
a	= amplio
Cbz	= benciloxicarbonilo
d	= doblete
δ	= desplazamiento químico
°C	= grados Celsius
DCM	= diclorometano
dd	= doblete de dobletes
DMEM	= Medio Eagle Modificado de Dulbecco
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EtOAc	= acetato de etilo
g	= gramo
h	= 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 I

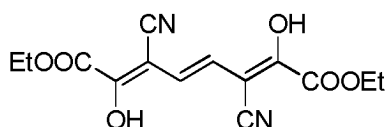


## Ejemplo 1

**Ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**

## Etapa A

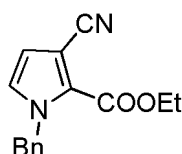
- 5
- 3,6-diciano-2,7-dihidroiocta-2,4,6-trienodioato de (2E,4E,6E)-dietilo**



- Una solución de oxalato de dietilo (57,9 ml, 424 mmol) en metanol (60 ml) se trató con etóxido de sodio (158 ml, 424 mmol) a 0 °C, seguido de (E)-hex-3-enodinitrilo (15 g, 141 mmol) y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de color rojo se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (150 ml), acidificado hasta pH<2 con HCl concentrado a 0 °C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y después se secó al vacío para proporcionar 3,6-diciano-2,7-dihidroiocta-2,4,6-trienodioato de (2E,4E,6E)-dietilo (18 g, 58,8 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 6,89 (s, 2 H) 4,32 (c, *J* = 7,23 Hz, 4 H) 1,30 (t, *J* = 7,13 Hz, 6 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>-</sup> = 305 (M-1).

## Etapa B

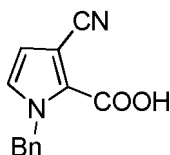
- 15
- 1-bencil-3-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**



- Una solución de 3,6-diciano-2,7-dihidroiocta-2,4,6-trienodioato de (2E,4E,6E)-dietilo (18 g, 58,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), se trató con bencilamina (15,44 ml, 141 mmol) y el resultante se calentó a 95 °C durante 3 horas. La mezcla de color oscuro se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar 1-bencil-3-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (8,7 g, 34,1 mmol, rendimiento del 60%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,25 -7,45 (m, 3 H) 7,11 -7,16 (m, 2 H) 6,84 -6,87 (m, 1 H) 6,53 -6,58 (m, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 4,37 (c, *J* = 7,04 Hz, 2 H) 1,40 (t, *J* = 7,13 Hz, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 255 (M+1).

## Etapa C

- 25
- Ácido 1-bencil-3-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico**

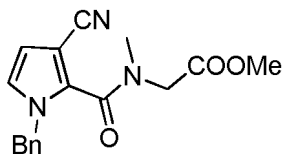


- Una solución de 1-bencil-3-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (8,7 g, 34,1 mmol) en metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (THF) (40 ml) se trató con LiOH 2 M (40 ml, 80 mmol) y después se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se ajustó a pH<2 añadiendo HCl (1 M) y se concentró hasta proporcionar ácido 1-bencil-3-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (7,3 g, 32,4 mmol, rendimiento del 95%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 7,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,45 -7,27 (m, 4 H),

7,12 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 6,76 -6,69 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 5,64 (s, 2 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 227$  (M+1).

#### Etapa D

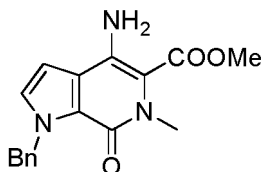
##### 2-(1-bencil-3-ciano-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)acetato de metilo



- 5 Una solución de ácido 1-bencil-3-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (7,3 g, 32,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 ml) se trató con clorhidrato de metiléster de sarcosina (12 g, 86 mmol) y DIPEA (30 ml, 172 mmol), seguido por HATU (26 g, 68,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera y el resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con HCl (1 M), seguido de salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar 2-(1-bencil-3-ciano-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamido) acetato de metilo (9,2 g, 29,6 mmol, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,31 -7,38 (m, 3 H), 7,20 -7,26 (m, 2 H) 6,73 -6,78 (m, 1 H) 6,40 -6,46 (m, 1 H) 5,17 -5,26 (s, 2 H) 4,16 -4,26 (s, 2 H) 3,71 -3,80 (s, 3 H) 3,06 -3,15 (s, 3 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 312$  (M+1).

#### Etapa E

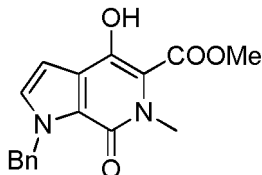
- 15 4-amino-1-bencil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo



- 20 Una solución enfriada en hielo de 2-(1-bencil-3-ciano-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)acetato de metilo (9,2 g, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se trató con NaH, en dispersión al 60 % en aceite mineral (1,536 g, 38,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de  $NH_4Cl$  saturado a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-bencil-4-imino-6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (9,0 g, 28,9 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7,42 -7,51 (m, 1 H) 7,18 -7,36 (m, 5 H) 6,78 -6,89 (m, 1 H) 6,39 -6,54 (m, 2 H) 5,77 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,38 (s, 3H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 312$  (M+1).

#### Etapa F

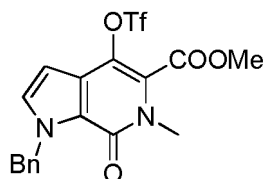
##### 1-bencil-4-hidroxi-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo



- 30 Una solución de 1-bencil-4-imino-6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (9,0 g, 28,9 mmol) en metanol (100 ml) se trató con agua (40 ml) y ácido acético (50 ml), seguido de  $H_2SO_4$  (1,575 ml, 29,6 mmol) y el resultante se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y después se ajustó a pH > 6 con bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 1-bencil-4-hidroxi-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (7,0 g, 22,4 mmol, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 11,23 (s, 1 H) 7,20 -7,36 (m, 5 H) 7,04 -7,11 (m, 1 H) 6,62 -6,70 (m, 1 H) 5,86 (s, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 313$  (M+1).

## Etapa G

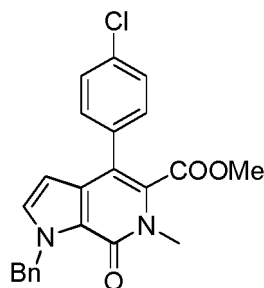
1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo



- 5 Una solución enfriada en hielo de 1-bencil-4-hidroxi-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (7 g, 22,4 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se trató con trietilamina (12,36 ml, 89 mmol) y anhídrido triflico (9,98 ml, 59,1 mmol) y el resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50%/hexano) para proporcionar 1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (7,5 g, 16,9 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,29 -7,38 (m, 3 H) 7,21 -7,26 (m, 2 H) 7,14 -7,20 (m, 1 H) 6,47 -6,55 (m, 1 H) 5,82 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 445 (M+1).

## Etapa H

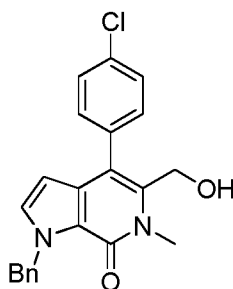
1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo



- 15 Una mezcla de 1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (7,5 g, 16,9 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (3,89 g, 23,64 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,52 g, 70,9 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. La mezcla se trató con tetrakis paladio (1,024 g, 0,887 mmol) y después se agitó a 90 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo 0-40 %/hexanos) para proporcionar 1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (6,4 g, 15,7 mmol, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,40 (s, 2 H) 7,31 -7,37 (m, 4 H) 7,23 -7,27 (m, 2 H) 7,05 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 6,12 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 5,87 (s, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,61 (s, 3H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 407 (M+1).

## Etapa I

1-bencil-4-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

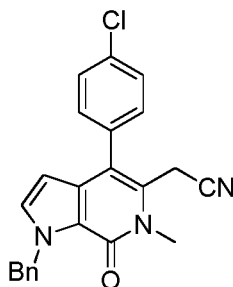


- 30 Una solución de 1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (6,4 g, 15,7 mmol) en tolueno (80 ml) se trató con LiBH<sub>4</sub> (3,43 g, 157 mmol) y se calentó a 90 °C durante una noche. Se añadió LiBH<sub>4</sub> adicional (3,43 g, 157 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 5 horas más a 90 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó

sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 1-bencil-4-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (4,0 g, 10,6 mmol, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 7,53 -7,57 (m, 2 H) 7,43 -7,47 (m, 4 H) 7,28 -7,35 (m, 4 H) 5,92 -5,96 (m, 1 H) 5,80 (s, 2 H) 5,31 (s, 1 H) 4,29 -4,37 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 379 (M+1).

## 5 Etapa J

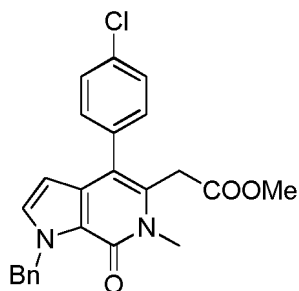
2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetonitrilo



Una suspensión de 1-bencil-4-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)-6-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (4 g, 10,6 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se trató con Et<sub>3</sub>N (4,38 ml, 31,5 mmol) y MsCl (1,839 ml, 23,60 mmol) a 0 °C y después se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl 0,1 N y NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,8 g, 10,5 mmol, rendimiento del 95 %) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Una solución de metanosulfonato de (1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)metilo (4,8 g, 10,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se trató con KCN (6,15 g, 94 mmol) y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetonitrilo (2,7 g, 7,0 mmol, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,47 -7,52 (m, 2 H) 7,31 -7,35 (m, 3 H) 7,27 -7,30 (m, 4 H) 7,04 -7,09 (m, 1 H) 5,94 -5,98 (m, 1 H) 5,83 -5,88 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,64 (s, 2 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 388 (M+1).

## Etapa K

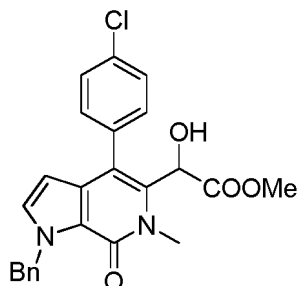
2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



Una suspensión de 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetonitrilo (3 g, 7,04 mmol) en etanol (60 ml) y agua (20 ml) se trató con KOH (3,95 g, 70,4 mmol) y después se calentó a 140 °C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y después se trató con HCl 4 N hasta un pH < 2. La mezcla se concentró parcialmente y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y después se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (60,0 ml), se enfrió a 0 °C y después se trató con TMS-diazometano (35,2 ml, 70,4 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 minutos. Al finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con ácido acético y después se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo 0-70 %/hexanos) para proporcionar 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (2,3 g, 5,46 mmol, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,40 -7,44 (m, 2 H) 7,25 -7,35 (m, 7 H) 7,00 -7,04 (m, 1 H) 5,88 -5,94 (m, 1 H) 5,80 -5,88 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 3,59 (s, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 421 (M+1).

## Etapa L

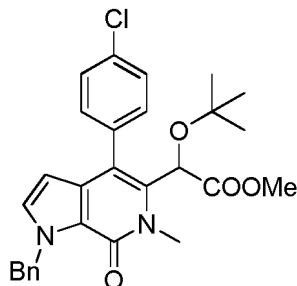
(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de 40metilo



5 Una solución de 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (2,3 g, 5,46 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) se trató con LiHMDS (8,45 ml, 8,45 mmol) a -78 °C y después se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de (2R,8aS)-(+)-(canforsulfonil)oxaziridina (2,421 g, 10,56 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), la mezcla se calentó a 0 °C y después se agitó durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con HCl (1 M) y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo 0-100 %/hexanos) para proporcionar 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (3,3 g, 4,53 mmol, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,28 (s, 9 H) 7,01 -7,07 (m, 1 H) 5,93 -5,99 (m, 1 H) 5,85 -5,92 (m, 1 H) 5,77 -5,84 (m, 1 H) 5,20 -5,27 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 437 (M+1).

## Etapa M

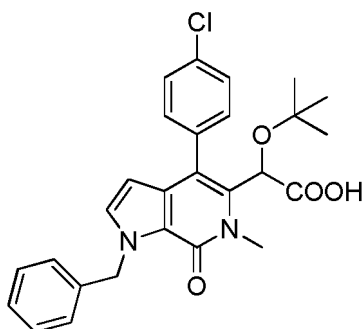
15 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo



20 Una solución de 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (3,3 g, 4,53 mmol) en acetato de t-butilo (30 ml) se trató con ácido perclórico (0,423 ml, 7,04 mmol) y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado 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 (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (2,3 g, 4,67 mmol, rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,43 -7,47 (m, 3 H) 7,37 -7,41 (m, 1 H) 7,32 -7,35 (m, 4 H) 7,01 -7,05 (m, 1 H) 5,92 -5,96 (m, 1 H) 5,83 -5,88 (m, 2 H) 5,21 -5,24 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 0,96 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 493 (M+1).

## Etapa N

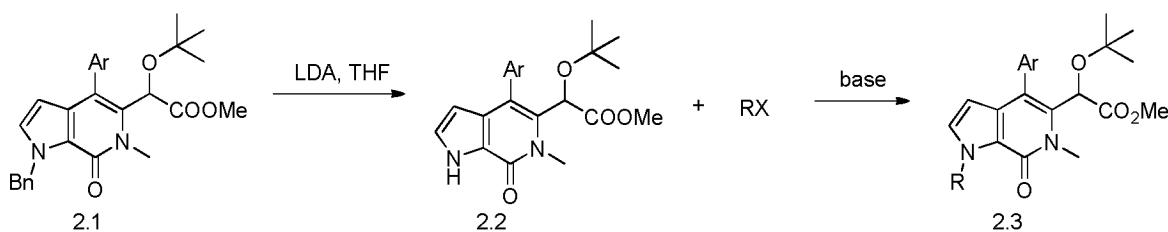
Ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético





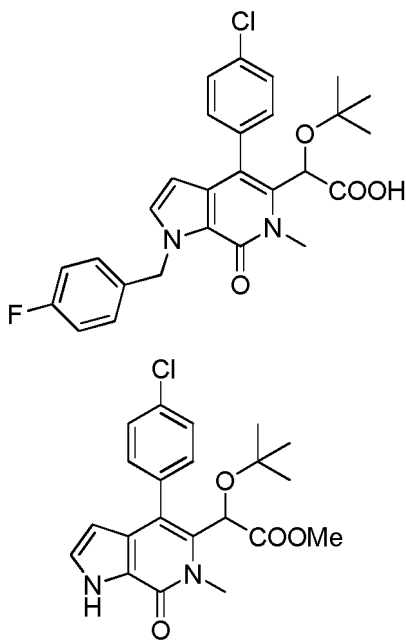
Una solución de 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (30 mg, 0,061 mmol) en metanol (0,500 ml), tetrahidrofurano (THF) (0,500 ml) y agua (0,500 ml) se trató con NaOH (54,7 mg, 1,368 mmol) y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético (21,5 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 13,33 (s, 1 H) 7,58 -7,69 (m, 2 H) 7,42 -7,54 (m, 3 H) 7,23 -7,38 (m, 4 H) 5,89 -5,95 (m, 1 H) 5,74 -5,81 (m, 1 H) 5,07 -5,15 (m, 1 H) 3,50 -3,59 (m, 3 H) 0,88 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 479 (M+1).

## Esquema general II



## Ejemplo 2

15 **Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



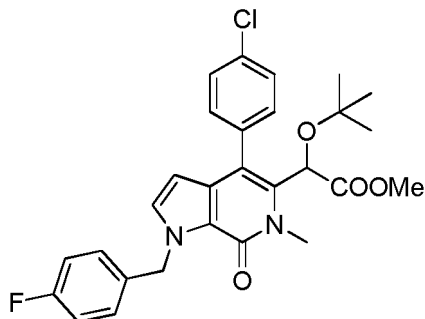
## Etapa A

2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo

20 Una solución a 0 °C de 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (400 mg, 0,811 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) se trató lentamente con LDA (solución 2,0 M en tetrahidrofurano/heptanos/etilbenceno) (0,811 ml, 1,623 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 20 min. La mezcla se inactivó con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (metanol al 0-10 % /DCM) para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (205 mg, 0,511 mmol, rendimiento del 63%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 9,46 (s, 1 H), 7,50 -7,46 (m, 2 H), 7,45 -7,38 (m, 2 H), 7,21 -7,19 (m, 1 H), 6,10 -6,05 (m, 1 H), 3,84 -3,82 (s, 3 H), 3,73 -3,71 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 403 (M+1).

## Etapa B

2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(4-clorofenil))-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



- 5 Una solución de 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(4-clorofenil))-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (20 mg, 0,043 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se trató con cloruro 4-fluorobencilo (0,025 ml, 0,213 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg, 0,213 mmol) y después se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron y se concentraron para proporcionar 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(4-clorofenil))-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin ninguna purificación adicional. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 511 (M+1).

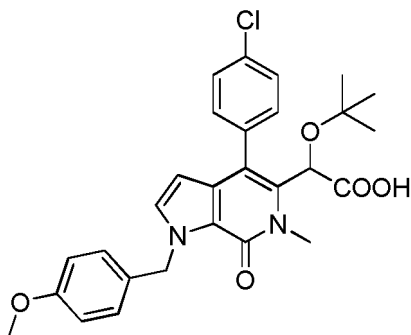
## Etapa C

Ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(4-clorofenil))-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 y se aisló en forma de un sólido de color blanco (6,1 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 29 %) después de purificación por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O- TFA al 0,1 %, 12 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,58 -7,67 (m, 1 H) 7,43 -7,51 (m, 2 H) 7,37 -7,44 (m, 1 H) 7,24 -7,33 (m, 2 H) 6,97 -7,05 (m, 3 H) 5,96 -6,02 (m, 1 H) 5,75 -5,86 (m, 2 H) 5,30 -5,36 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 1,00 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

## Ejemplo 3

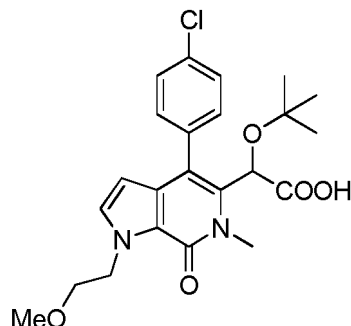
- 20 Ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(4-clorofenil))-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(4-clorofenil))-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y cloruro de 4-metoxibencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,57 -7,64 (m, 1 H) 7,43 -7,49 (m, 2 H) 7,37 -7,43 (m, 1 H) 7,24 -7,29 (m, 2 H) 6,99 -7,06 (m, 1 H) 6,83 -6,90 (m, 2 H) 5,93 -6,00 (m, 1 H) 5,70 -5,83 (m, 2 H) 5,30 -5,36 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 1,01 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 509 (M+1).

**Ejemplo 4**

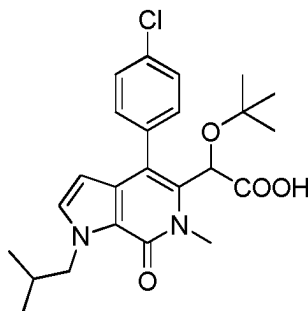
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y metil éter de 2-bromoetilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,59 -7,65 (m, 1 H) 7,45 -7,51 (m, 2 H) 7,39 -7,45 (m, 1 H) 7,10 -7,16 (m, 1 H) 5,91 -5,99 (m, 1 H) 5,30 -5,38 (m, 1 H) 4,67 -4,87 (m, 2 H) 3,72 -3,86 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 1,01 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 447 (M+1).

**10 Ejemplo 5**

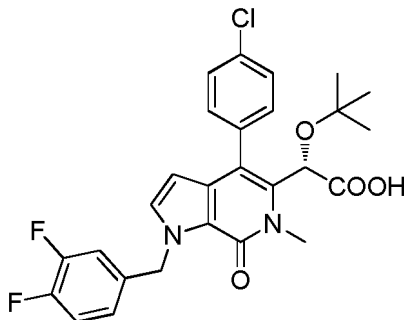
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-bromo-2-metilpropano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,59 -7,67 (m, 1 H) 7,45 -7,51 (m, 2 H) 7,39 -7,45 (m, 1 H) 6,97 -7,04 (m, 1 H) 5,91 -5,98 (m, 1 H) 5,30 -5,39 (m, 1 H) 4,23 -4,44 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 2,16 -2,31 (m, 1 H) 1,01 (s, 9 H) 0,88 -0,98 (m, 6 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 445 (M+1).

**Ejemplo 6**

20 **Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**

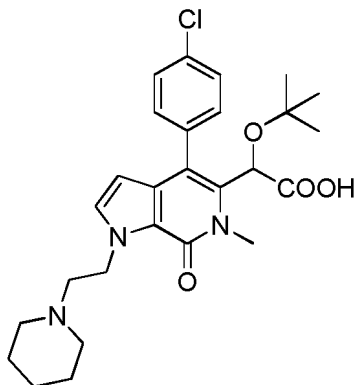


25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3,4-difluorobencilo. La mezcla racémica en bruto se purificó por cromatografía quiral para proporcionar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético. RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,68 -7,59 (m, 1 H), 7,52 -7,45 (m, 1 H), 7,46 -7,39 (m, 1 H), 7,17 -6,98 (m, 4 H), 6,06 -5,99 (m, 1 H), 5,86 -5,71 (m, 1 H), 5,38 -5,32 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,02 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 515 (M+1).

### Ejemplo 7

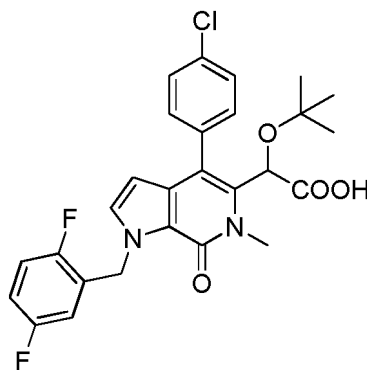
5 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 1-(2-bromoetil)piperidina. RMN  $^1H$  (400MHz, METANOL- $d_4$ ) ppm 7,62 -7,52 (m, 3 H), 7,48 -7,41 (m, 1 H), 7,39 -7,31 (m, 1 H), 6,09 -6,03 (m, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 5,00 -4,91 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,68 -3,53 (m, 4 H), 3,12 -2,95 (m, 2 H), 2,04 -1,92 (m, 2 H), 1,92 -1,75 (m, 2 H), 1,62 -1,46 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 500 (M+1).

### Ejemplo 8

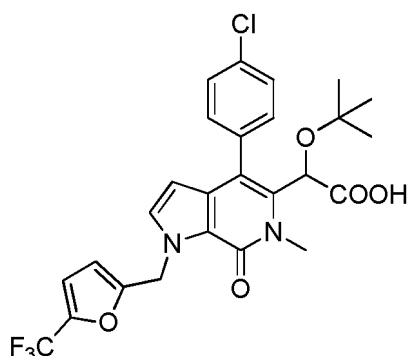
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 2,5-difluorobencilo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) ppm 7,65 -7,60 (m, 1 H), 7,50 -7,45 (m, 2 H), 7,44 -7,38 (m, 1 H), 7,13 -7,10 (m, 1 H), 7,07 -6,99 (m, 2 H), 6,97 -6,89 (m, 1 H), 6,03 -5,99 (m, 1 H), 5,93 -5,82 (m, 2 H), 5,35 -5,32 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,02 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 515 (M+1).

### Ejemplo 9

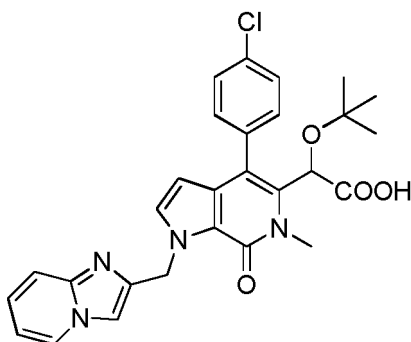
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,51 -7,61 (m, 1 H) 7,39 -7,47 (m, 2 H) 7,32 -7,39 (m, 1 H) 7,08 -7,15 (m, 1 H) 6,65 -6,73 (m, 1 H) 6,43 -6,51 (m, 1 H) 5,94 -6,00 (m, 1 H) 5,75 -5,91 (m, 2 H) 5,26 (s, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 0,96 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 537 (M+1).

#### Ejemplo 10

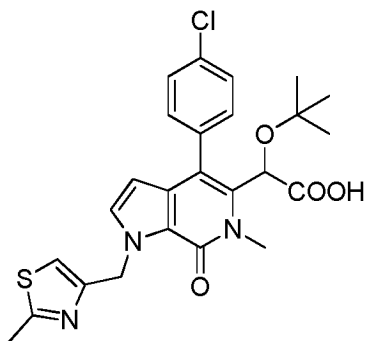
**Ácido** 2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 utilizando 2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 8,33 -8,40 (m, 1 H) 8,18 -8,25 (m, 1 H) 8,10 -8,17 (m, 1 H) 7,70 -7,79 (m, 1 H) 7,59 -7,65 (m, 1 H) 7,51 -7,56 (m, 1 H) 7,44 -7,50 (m, 2 H) 7,34 -7,41 (m, 1 H) 7,29 -7,34 (m, 1 H) 6,18 -6,25 (m, 1 H) 6,00 -6,05 (m, 1 H) 5,88 -5,98 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 1,02 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 519 (M+1).

#### Ejemplo 11

**Ácido** 2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético

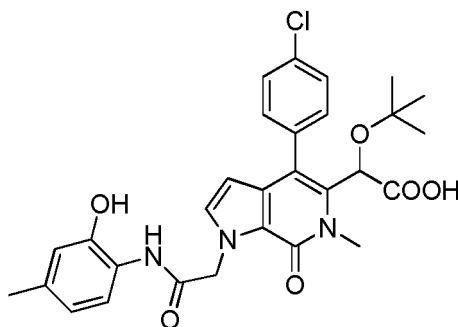


20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 4-(clorometil)-2-metiltiazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,61 -7,74 (m, 1 H) 7,33 -7,45 (m, 3 H) 7,11 -7,21 (m, 1 H) 7,00 -7,08 (m, 1 H) 5,93 -6,00 (m, 1 H) 5,73 -5,89 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 0,86 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> =

500 (M+1).

**Ejemplo 12**

**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-((2-hidroxi-4-metilfenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



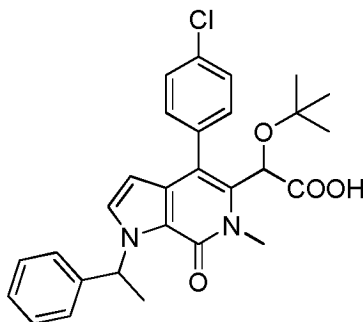
5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 2-(clorometil)-6-metil-1,3-benzoxazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,78 -7,85 (m, 1 H) 7,54 -7,61 (m, 1 H) 7,45 -7,53 (m, 3 H) 7,25 -7,32 (m, 1 H) 6,63 -6,67 (m, 1 H) 6,55 -6,62 (m, 1 H) 6,02 -6,08 (m, 1 H) 5,32 -5,44 (m, 2 H) 5,15 -5,20 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 2,18 -2,25 (s, 3 H) 0,92 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 552 (M+1).

10

**Ejemplo 13**

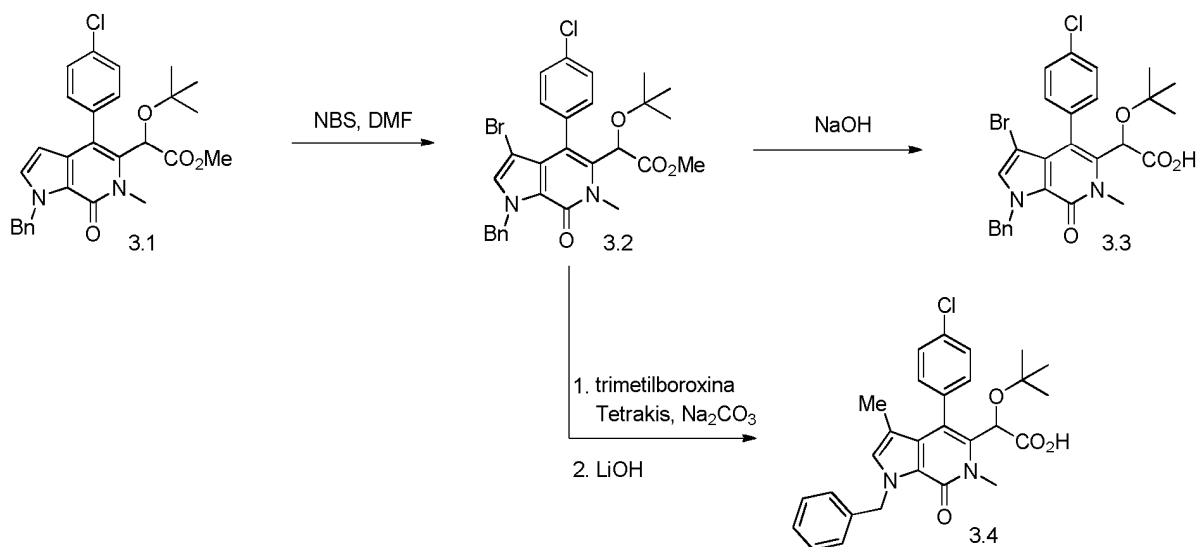
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(1-feniletil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y (1-bromoetil)benceno y se aisló en forma de un sólido de color blanco (4,5 mg, rendimiento del 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,65 -7,58 (m, 1 H), 7,50 -7,44 (m, 2 H), 7,44 -7,38 (m, 1 H), 7,38 -7,28 (m, 4 H), 7,18 -7,12 (m, 1 H), 7,12 -7,04 (m, 1 H), 6,02 -5,96 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 4,58 -4,22 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 1,93 -1,82 (m, 3 H), 1,02 -1,04 (m, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 493 (M+1).

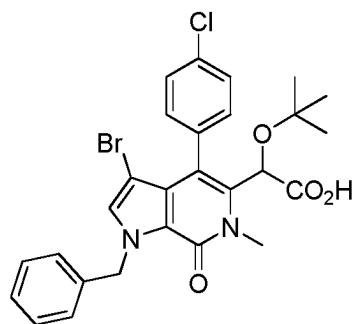
20

## Esquema general III



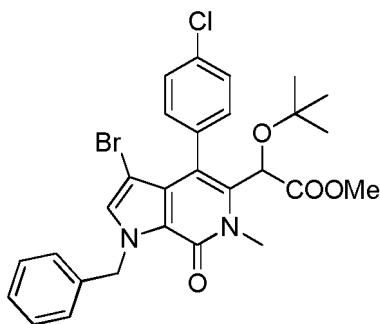
## Ejemplo 14

5 **Ácido** 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético



## Etapa A

2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo



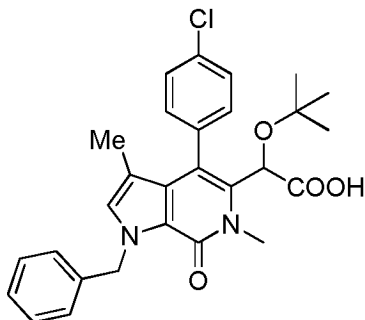
10 Una solución de 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (480 mg, 0,974 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se trató con NBS (173 mg, 0,974 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-50 % acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (450 mg, 0,787 mmol, rendimiento del 81%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 7,45 -7,28 (m, 9 H), 7,03 -7,01 (m, 1 H), 5,91 -5,76 (m, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 1,00 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 571 (M+1).

15

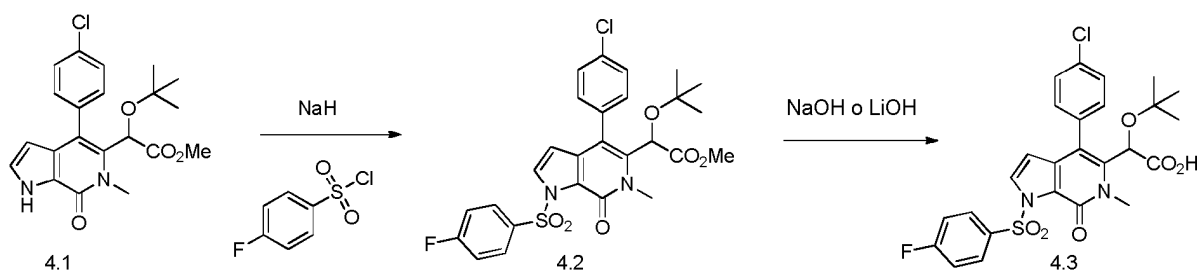
## Etapa B

**Ácido 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**

El compuesto del título se preparó de manera similar a la que se describe en el ejemplo 1, Etapa N. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 7,89 -7,82 (m, 1 H), 7,66 -7,62 (m, 1 H), 7,50 -7,41 (m, 2 H), 7,33 -7,35 (m, 4 H), 7,30 -7,24 (m, 2 H), 5,76 (s, 2 H), 4,62 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 0,84 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 557 (M+1).

**Ejemplo 15****Ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**

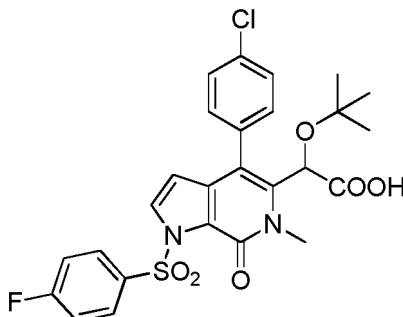
Una mezcla de 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (15 mg, 0,026 mmol), trimetilboroxina (3,65  $\mu$ l, 0,026 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,56 mg, 0,052 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml), se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Se añadió tetrakis paladio (3,03 mg, 2,62  $\mu$ mol) y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. La mezcla se irradió en el microondas a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con metanol (1,000 ml) y tetrahidrofurano (THF) (1,000 ml), tratado con LiOH 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético (4,0 mg, 0,007 mmol, rendimiento del 30%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,63 -7,57 (m, 1 H), 7,49 -7,41 (m, 2 H), 7,38 -7,29 (m, 6 H), 6,81 (s, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 5,18 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,07 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 493 (M+1).

**Esquema 4**



## Ejemplo 16

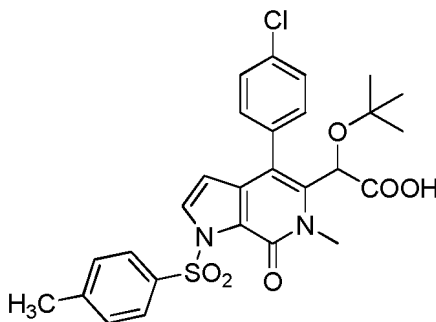
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



- 5 Una solución enfriada en hielo de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (20 mg, 0,043 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) se trató con NaH (9,93 mg, 0,248 mmol) y se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla después se trató con cloruro 4-fluorobencenosulfonyl (39,4 mg, 0,199 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 10 minutos, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El resultante se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (0,500 ml), se trató con LiOH 2 M (0,4 ml, 0,800 mmol) (2 M) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 8,16 -8,29 (m, 2 H) 7,81 -7,92 (m, 1 H) 7,51 -7,58 (m, 1 H) 7,45 -7,51 (m, 2 H) 7,28 -7,35 (m, 1 H) 7,17 -7,25 (m, 2 H) 6,09 -6,18 (m, 1 H) 5,21 -5,32 (m, 1 H) 3,54 -3,65 (s, 3 H) 0,99 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 547 (M+1).

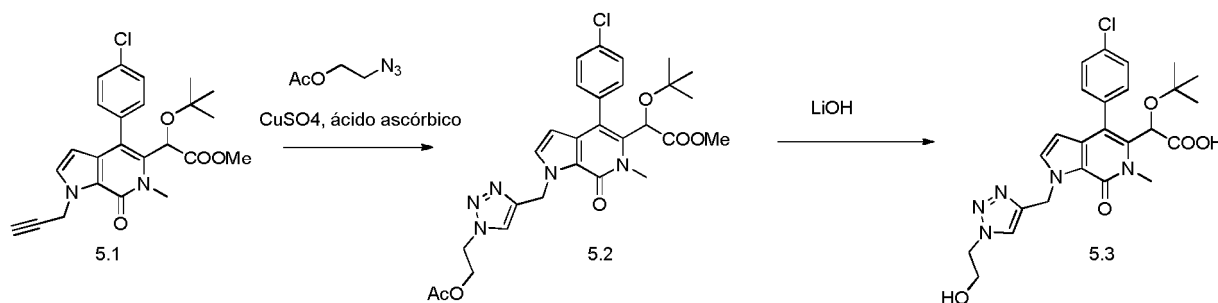
## Ejemplo 17

**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



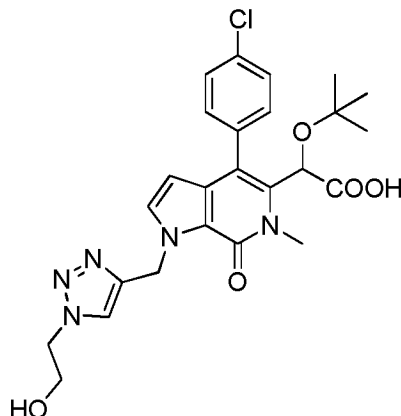
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 16 a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y cloruro de 4-metilbencenosulfonyl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,98 -8,08 (m, 2 H) 7,84 -7,92 (m, 1 H) 7,52 -7,59 (m, 1 H) 7,43 -7,52 (m, 2 H) 7,30 -7,37 (m, 3 H) 6,07 -6,17 (m, 1 H) 5,21 -5,28 (m, 1 H) 3,53 -3,65 (m, 3 H) 3,47 -3,63 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 0,98 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 543 (M+1).

## Esquema 5



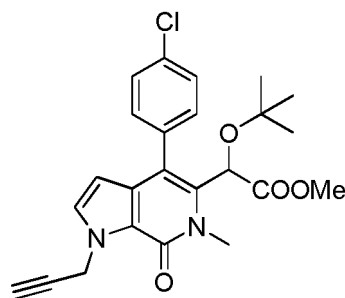
## Ejemplo 18

**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



## 5 Etapa A

2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 2, etapa B a partir de bromuro de propargilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,51 -7,35 (m, 4 H), 7,30 -7,26 (m, 2 H), 6,01 -5,96 (s, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 441 (M+1).

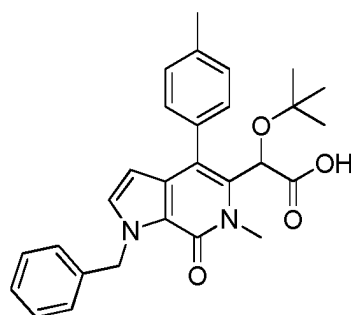
## Etapa B

Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético

15 Una suspensión de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (20 mg, 0,045 mmol), acetato de 2-azidoetil (8,53 μl, 0,074 mmol), pentahidrato de sulfato de cobre (II) (1,240 mg, 4,96 μmol) y ácido L-(+)-ascórbico (0,874 mg, 4,96 μmol) en etanol (1,000 ml) y agua (0,2 ml) se irradió en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con metanol (1,000 ml) y tetrahidrofurano (THF) (1,000 ml), tratado con LiOH 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con HCl 1 M hasta un pH < 2, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético (4,3 mg, 0,08 mmol, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,88 -7,83 (m, 1 H), 7,62 -7,56 (m, 1 H), 7,50 -7,44 (m, 2 H), 7,41 -7,36 (m, 1 H), 7,34 -7,31 (m, 1 H), 7,23 -7,20 (m, 1 H), 6,07 -5,99 (m, 1 H), 5,99 -5,94 (m, 1 H), 5,78 -5,69 (m, 1 H), 5,37 -5,32 (s, 1 H), 4,49 -4,43 (m, 2 H), 4,09 -4,04 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 1,02 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 514 (M+1).

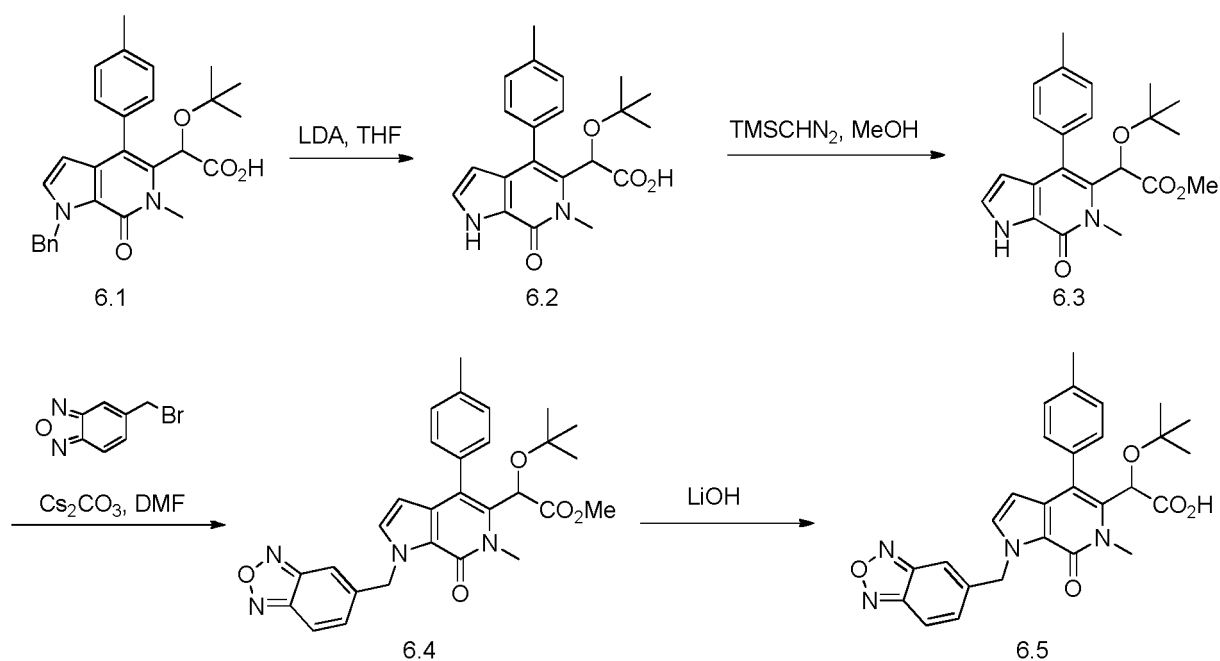
## Ejemplo 19

**Ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**



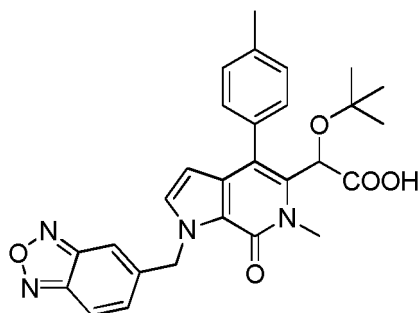
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 excepto que se usó ácido 4-metilfenilborónico en la etapa H. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (18,3 mg, rendimiento del 64%) después de purificación por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,59 -7,49 (m, 1 H), 7,37 -7,24 (m, 8 H), 7,02 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,03 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 5,93 -5,86 (m, 1 H), 5,85 -5,78 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 0,99 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 459 (M+1).

## Esquema 6



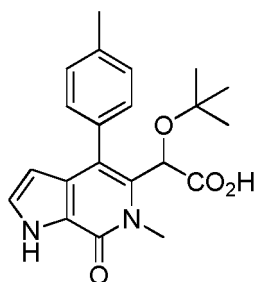
## 10 Ejemplo 20

**Ácido 2-(1-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**



Etapa A

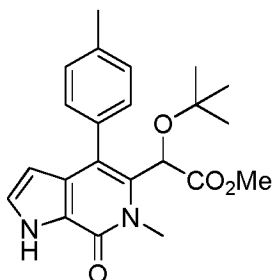
15 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



5 Una mezcla enfriada en hielo de ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético (200 mg, 0,423 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2,0 ml) se trató con adición gota a gota de LDA, solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0,423 ml, 0,846 mmol) y después se dejó en agitación a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió LDA adicional (0,212 ml, 0,423mmol) y después se agitó durante 20 minutos más. La mezcla se inactivó añadiendo HCl 1 N, se acidificó hasta pH 2 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto de desbencilación en bruto que se usó en bruto en la siguiente etapa. CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 369 (M+1).

10 Etapa B

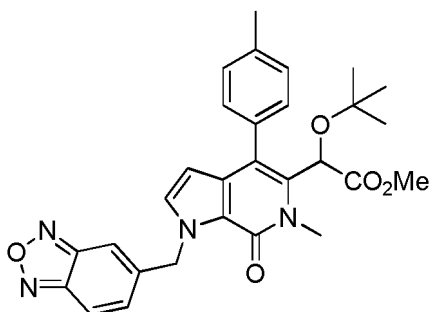
*2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo*



15 Una solución en bruto de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético en metanol (4 ml) se trató con TMS-diazometano (1,481 ml, 2,96 mmol) y después el resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró y después se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el producto deseado (67 mg, rendimiento del 41 % a lo largo de 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,71 (s, 1 H), 7,47 -7,32 (m, 3 H), 7,31 -7,23 (m, 1 H), 7,19 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,10 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 383 (M+1).

20 Etapa C

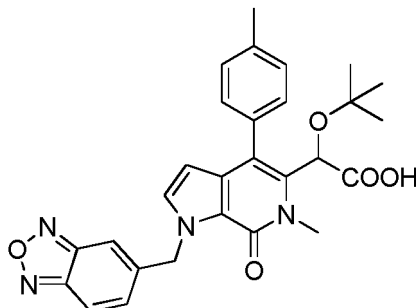
*2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo*



25 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (10 mg, 0,026 mmol) y 5-(bromometil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (22,28 mg, 0,105 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se trató con carbonato de cesio (34,1 mg, 0,105 mmol) y el resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se lavaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 515 (M+1).

## Etapa D

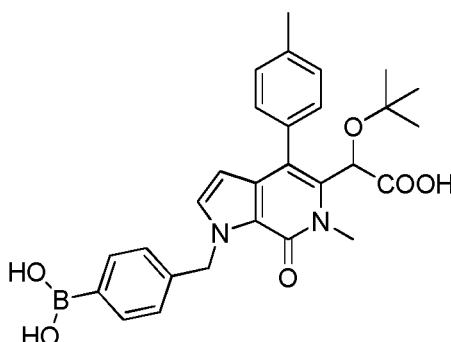
Ácido 2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético



- 5 Una mezcla de 2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo en bruto en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y metanol (1 ml) se trató con LiOH 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y se calentó a 70 °C durante una hora. La mezcla se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH < 2 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se lavaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 7,52 -7,59 (m, 1 H) 7,41 -7,49 (m, 2 H) 7,36 -7,41 (m, 1 H) 7,29 -7,34 (m, 2 H) 7,05 -7,13 (m, 1 H) 6,09 -6,19 (m, 1 H) 5,87 -6,02 (m, 2 H) 5,46 -5,52 (m, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 1,00 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 501 (M+1).

## Ejemplo 21

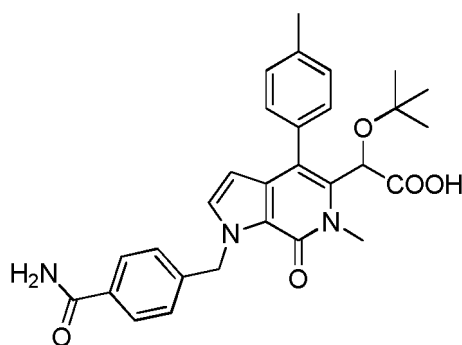
- 15 **Ácido 2-(1-(4-boronobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 20 salvo que se usó ácido (4-(bromometil)fenil)borónico en la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 8,07 -8,18 (m, 1 H) 7,63 -7,76 (m, 1 H) 7,48 -7,59 (m, 1 H) 7,29 -7,40 (m, 2 H) 7,21 -7,26 (m, 1 H) 7,02 -7,11 (m, 1 H) 6,03 -6,11 (m, 1 H) 5,87 -5,96 (m, 1 H) 5,73 -5,85 (m, 1 H) 5,46 -5,51 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 1,00 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 503 (M+1).

## Ejemplo 22

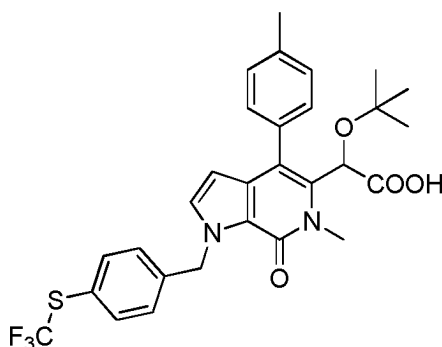
- 25 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-carbamoilbencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 20 salvo que se usó 4-(clorometil)benzamida en la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,65 -7,76 (m, 2 H) 7,50 -7,61 (m, 1 H) 7,32 -7,37 (m, 1 H) 7,27 -7,31 (m, 2 H) 7,20 -7,25 (m, 2 H) 7,02 -7,10 (m, 1 H) 6,36 -6,68 (m, 2 H) 6,04 -6,12 (m, 1 H) 5,95 -6,04 (m, 1 H) 5,61 -5,76 (m, 1 H) 5,42 -5,50 (m, 1 H) 3,58 -3,72 (m, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 0,98 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 502 (M+1).

### Ejemplo 23

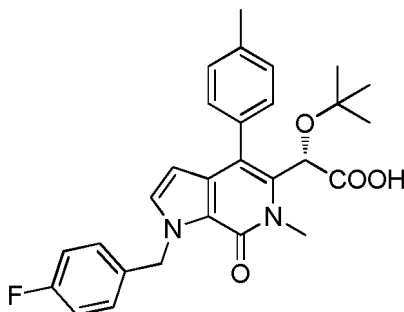
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-1-(4-((trifluorometil)tio)encil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)acético**



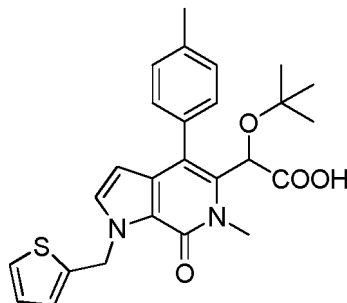
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 20 salvo que se usó (4-(bromometil)fenil)(trifluorometil)sulfano en la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,57 -7,66 (m, 2 H) 7,51 -7,58 (m, 1 H) 7,34 -7,39 (m, 1 H) 7,26 -7,33 (m, 4 H) 7,01 -7,06 (m, 1 H) 6,05 -6,11 (m, 1 H) 5,90 -5,97 (m, 1 H) 5,81 -5,89 (m, 1 H) 5,45 -5,50 (m, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 1,00 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 559 (M+1).

### 15 Ejemplo 24

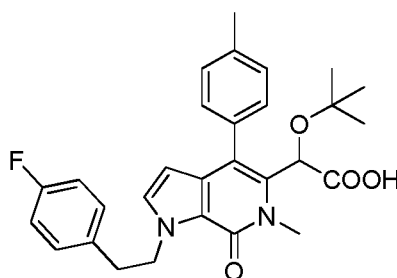
**Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)acético**



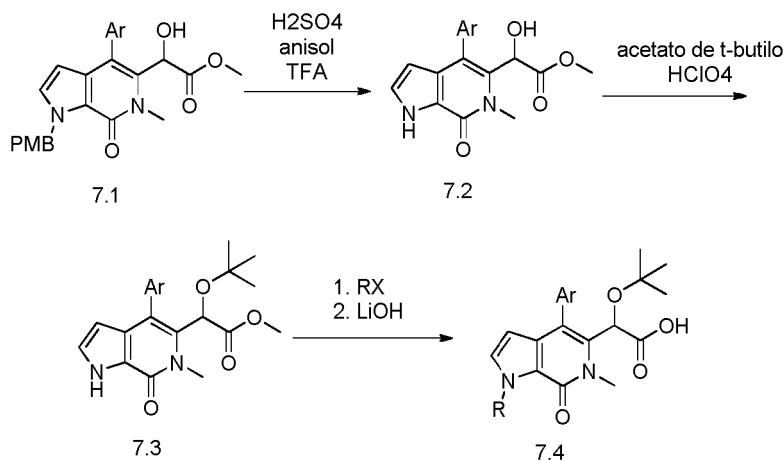
20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 20 salvo que se usó bromuro de 4-fluorofenilencilo en la etapa C y el material racémico se purificó por HPLC quiral (Columna IC, IPA al 30 %/hexanos con ácido fórmico al 0,1 %; Tr= 6,9 min): RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,31 -7,24 (m, 4 H), 7,05 -6,97 (m, 3 H), 6,04 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 5,92 -5,83 (m, 1 H), 5,79 -5,71 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,00 (s, 9 H). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 477 (M+1).

**Ejemplo 25****Ácido  
il)acético****2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-**

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 20 salvo que se usó (4-(bromometil)tiofeno en la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ = 7,54 -7,50 (m, 1 H), 7,35 -7,31 (m, 1 H), 7,29 -7,23 (m, 5 H), 7,13 -7,10 (m, 1 H), 7,08 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 3,5, 5,1 Hz, 1 H), 6,03 -5,99 (m, 3 H), 5,46 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 0,99 (s, 9 H). CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 466 (M+1).

**10 Ejemplo 26****Ácido  
il)acético****2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-**

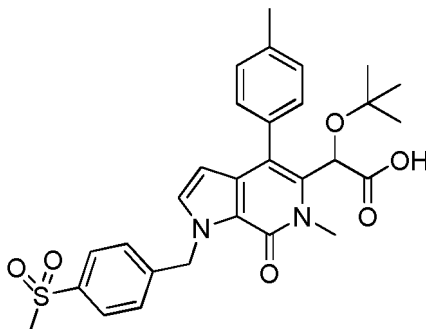
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 20 salvo que se usó 4-fluorofenilbromuro en la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ = 7,57 -7,51 (m, 1 H), 7,37 -7,28 (m, 3 H), 7,17 -7,10 (m, 2 H), 6,95 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,84 -4,58 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,23 -3,07 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,00 (s, 9 H). CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 492 (M+1).

**Esquema 7**

20

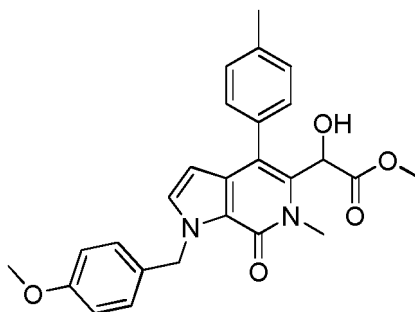
**Ejemplo 27****Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)benzil)-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-**

## ii)acético



## Etapa A

2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



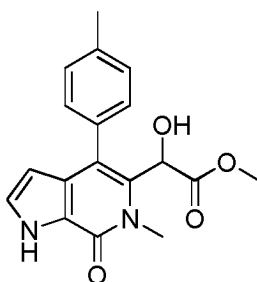
5

Se preparó 2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 etapas A a L, salvo que se usó para-metoxibencil amina en la etapa B y se usó ácido p-tolilborónico en la etapa H, y se aisló en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 7,35 -7,19 (m, 6 H), 7,00 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,90 -6,80 (m, 2 H), 5,96 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 5,85 -5,68 (m, 2 H), 5,32 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 3,78 (s, 6 H), 3,59 (s, 3 H), 3,19 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 447(M+1).

10

## Etapa B

2-hidroxi-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



Una solución enfriada en hielo de 2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (266 mg, 0,596 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (2,5 ml) se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (185 μl, 3,47 mmol) y anisol (370 μl, 3,39 mmol). Después de agitación durante 1 hora, la reacción se calentó a ta durante 2 horas y después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta neutralizarla. 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 concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 % /hexano) proporcionó 2-hidroxi-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (130,1 mg, 0,399 mmol, rendimiento del 66,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 10,94 (s a, 1 H), 7,36 (dd, J = 7,3, 12,5 Hz, 2 H), 7,30 -7,20 (m, 3 H), 6,12 -6,03 (m, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 3,82 -3,73 (m, 4 H), 3,67 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 327 (M+1).

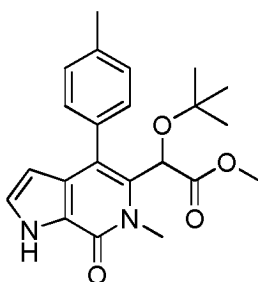
20

## Etapa C

2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo

25

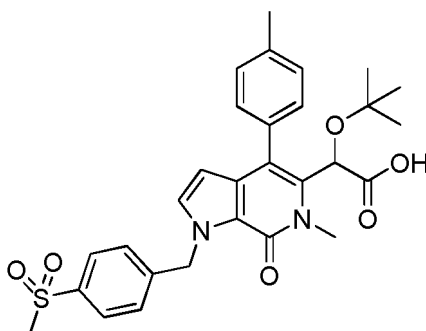




Una solución enfriada en hielo de 2-hidroxi-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (142 mg, 0,435 mmol) en acetato de *tert*-butilo (2,94 ml, 21,76 mmol) se trató con ácido perclórico (0,075 ml, 0,870 mmol) y se mantuvo en el refrigerador sin agitación durante 2 días. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. a 0 °C, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano) proporcionó 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (108 mg, 0,282 mmol, rendimiento del 64,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 9,71 (s a, 1 H), 7,39 -7,31 (m, 2 H), 7,30 -7,24 (m, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 6,09 (t, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 383 (M+1).

#### Etapa D

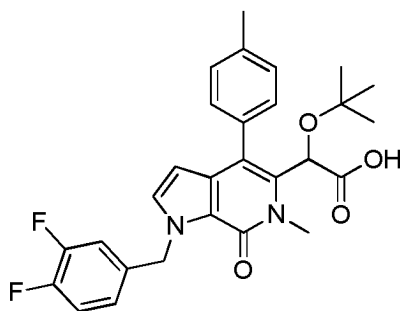
Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



Una suspensión de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (17 mg, 0,044 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml) se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57,9 mg, 0,178 mmol), bromuro de 4-metilsulfonilbencilo (44,3 mg, 0,089 mmol) y se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió hasta ta., se diluyó con agua y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano) proporcionó 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (22 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio de éster se disolvió en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml), se trató con LiOH 2 M (0,120 ml, 0,24 mmol) y se agitó a 60°C durante 2 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 el compuesto del título (9,3 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 37,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,00 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 5,47 (s, 1 H), 5,81 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 6,02 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 6,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,32 -7,43 (m, 3 H), 7,47 -7,58 (m, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 537 (M+1).

#### Ejemplo 28

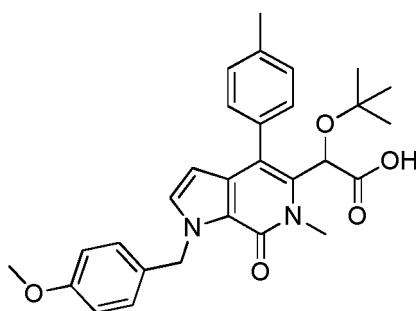
Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



5 El compuesto del título se preparó en dos etapas de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 27 etapa D a partir de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3,4-difluorobencilo y se aisló en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía de fase inversa (46 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,98 (s, 9 H), 2,43 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 5,45 (s, 1 H), 5,68 -5,86 (m, 2 H), 6,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,97 -7,05 (m, 2 H), 7,05 -7,15 (m, 2 H), 7,25 -7,31 (m, 2 H), 7,31 -7,38 (m, 1 H), 7,49 -7,59 (m, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 495 (M+1).

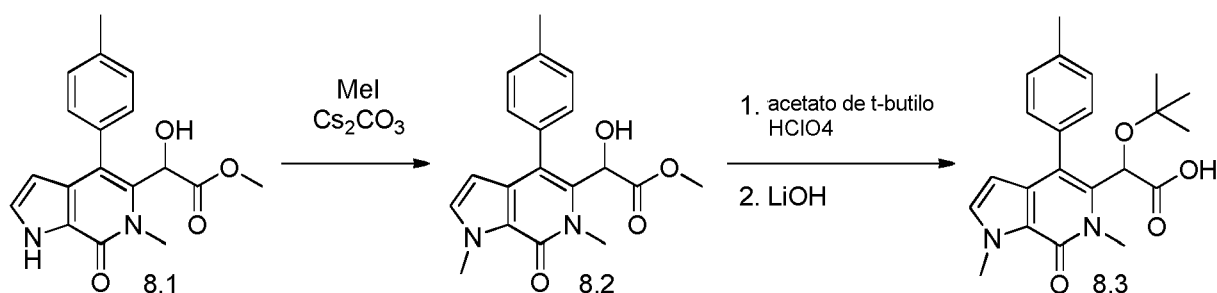
### Ejemplo 29

10 **Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



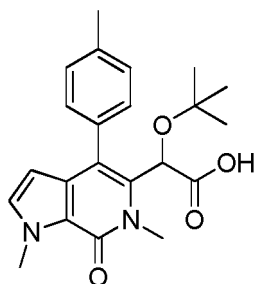
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1, salvo que se usó para-metoxibencil amina en la etapa B y se usó ácido *p*-tolilborónico en la etapa H y se aisló en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,99 (s, 9 H), 2,43 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 5,46 (s, 1 H), 5,68 -5,89 (m, 2 H), 6,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,22 -7,31 (m, 4 H), 7,31 -7,39 (m, 1 H), 7,48 -7,58 (m, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 489 (M+1).

### Esquema 8



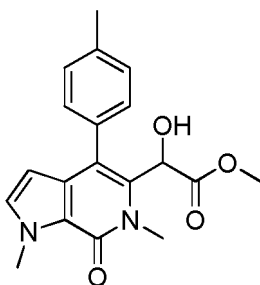
### 20 Ejemplo 30

**Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



## Etapa A

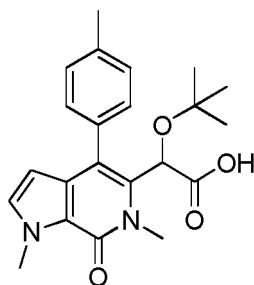
2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo



- 5 Una suspensión de 2-hidroxi-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (30 mg, 0,092 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (35,9 mg, 0,110 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se trató con MeI (6,90  $\mu\text{l}$ , 0,110 mmol) y se calentó a 50°C durante 3 horas. Se añadió MeI adicional (10  $\mu\text{l}$ ), la reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc 3x, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se combinó con producto en bruto de la misma reacción
- 10 (0,040 escala molar) y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar 2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (31,7 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 70,6 %) en forma de un aceite de color claro. CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 341$  (M+1).

## Etapa B

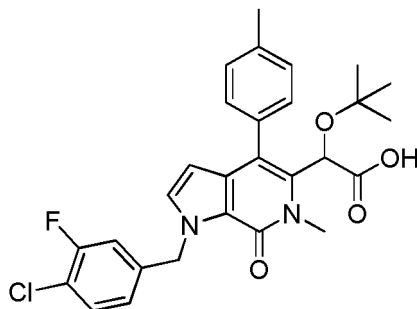
Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2, 3-c]piridin-5-il)acético



- 15 Una solución enfriada en hielo de 2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (28 mg, 0,082 mmol) en acetato de *terc*-butilo (1111  $\mu\text{l}$ , 8,23 mmol) se trató con ácido perclórico (7,07  $\mu\text{l}$ , 0,082 mmol) y se agitó durante 20 min. La reacción se mantuvo después en el refrigerador sin agitación durante 2 días. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a 0 °C, se extrajo con EtOAc 2x, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano) proporcionó 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (23,6 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 72,4 %). El intermedio se disolvió en metanol (500  $\mu\text{l}$ ) y tetrahidrofurano (THF) (500  $\mu\text{l}$ ), se trató con LiOH 2 M(174  $\mu\text{l}$ , 0,348 mmol) y se agitó a 60°C durante 4 horas. La
- 20 mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 20-100 %/ $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar el compuesto del título (19,6 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\square$  ppm 0,99 (s, 9 H), 2,43 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,20 (s, 3 H), 5,45 (s, 1 H), 5,98 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 6,96 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 7,24 -7,31 (m, 2 H), 7,31 -7,38 (m, 1 H), 7,49 -7,57 (m, 1 H); CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 383$  (M+1).

## Ejemplo 31

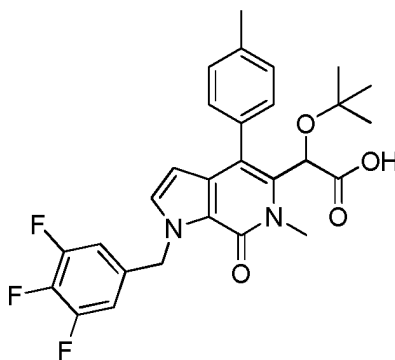
- 30 Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-

**il)acético**

Una solución enfriada en hielo de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (21 mg, 0,055 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (500  $\mu$ l) se trató con  $K_2CO_3$  (37,9 mg, 0,275 mmol), DIEA (47,9  $\mu$ l, 0,275 mmol) y bromuro 4-cloro-3-fluorobencilo (61,4 mg, 0,275 mmol), se agitó a ta. durante 1 h. y después se calentó a 70 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano) proporcionó 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (26,2 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color claro. El éster intermedio se disolvió en metanol (500  $\mu$ l) y tetrahidrofurano (THF) (500  $\mu$ l), se trató con LiOH 2 M (150  $\mu$ l, 0,3 mmol) y se agitó a 60°C durante 2,5 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%, 12 min) para proporcionar el compuesto del título (11,6 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 40,9 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,99 (s, 9 H), 2,43 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 5,46 (s, 1 H), 5,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 6,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,94 -7,07 (m, 3 H), 7,24 -7,31 (m, 2 H), 7,30 -7,38 (m, 2 H), 7,49 -7,56 (m, 1 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 511 (M+1).

**Ejemplo 32**

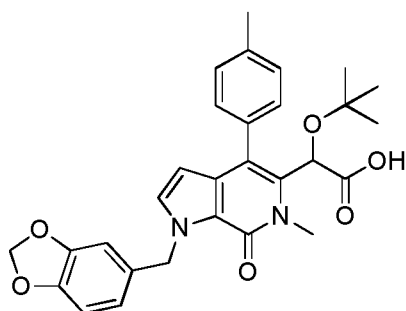
**Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 27 etapa D a partir de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y bromuro de 3,4,5-trifluorobencilo y se aisló en forma de un sólido de color beige después de cromatografía de fase inversa (81 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,99 (s, 9 H), 2,43 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 5,46 (s, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 6,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,01 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 7,31 -7,39 (m, 1 H), 7,48 -7,57 (m, 1 H). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 513 (M+1).

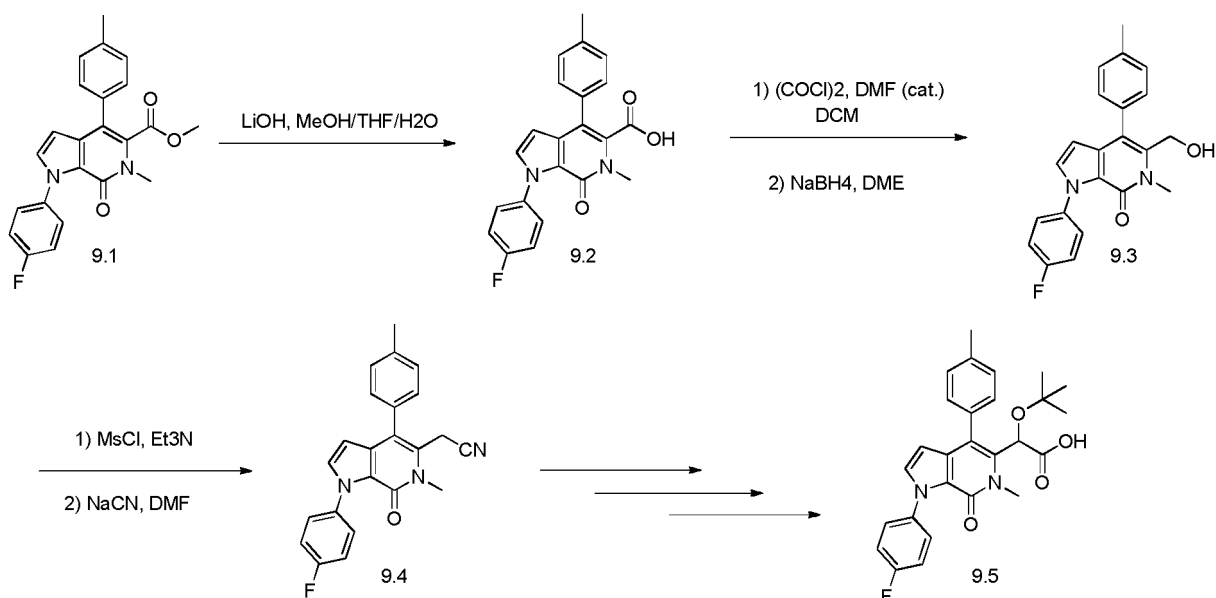
**Ejemplo 33**

**Ácido 2-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 27 etapa D a partir de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y cloruro de 3,4-metilendioxibencilo (50 % en DCM) y se aisló en forma de un sólido de color beige después de cromatografía de fase inversa (41 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,99 (s, 9 H), 2,42 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 5,46 (s, 1 H), 5,63 -5,81 (m, 2 H), 5,92 (s, 2 H), 6,01 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,70 -6,84 (m, 3 H), 7,00 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,27 -7,30 (m, 2 H), 7,30 -7,38 (m, 1 H), 7,46 -7,58 (m, 1 H). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 503 (M+1).

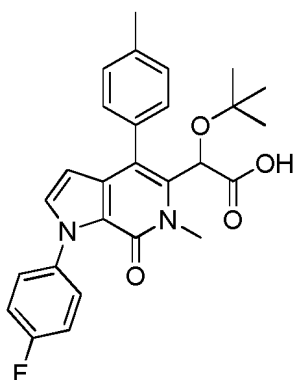
## Esquema 9



10

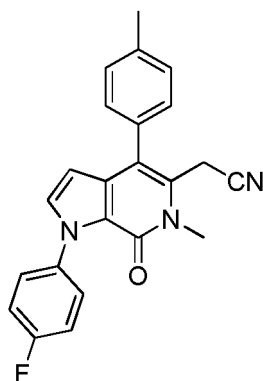
## Ejemplo 34

**Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



## Etapa A

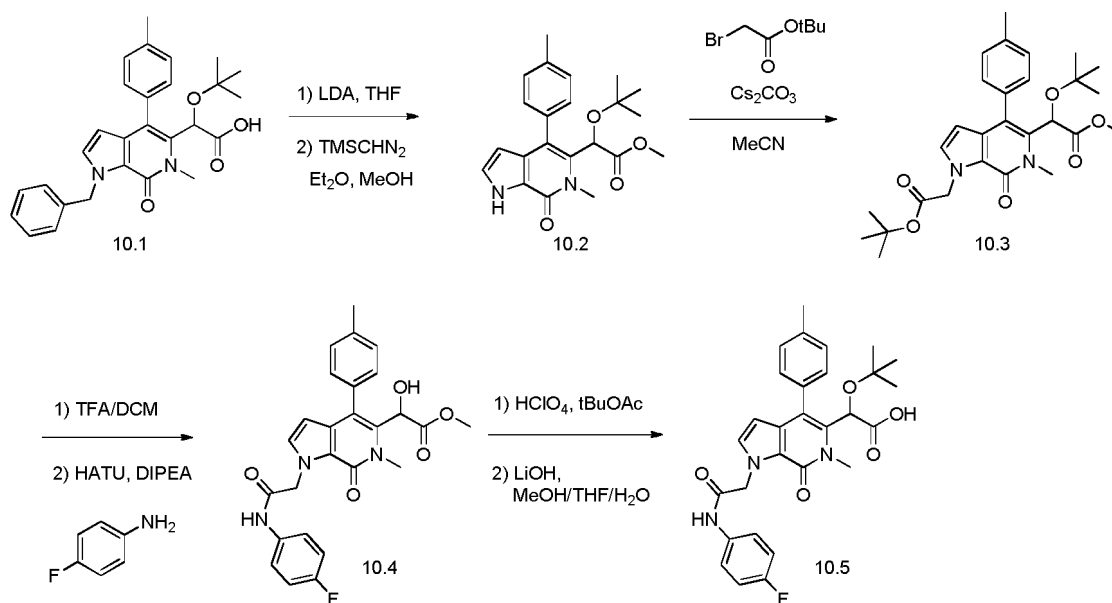
15 2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetonitrilo



El intermedio del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 etapas A a J a partir de 4-fluoroanilina utilizando el siguiente procedimiento modificado. Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (302 mg, 0,774 mmol) e hidróxido de litio (93 mg, 3,87 mmol) en metanol (3,0 ml), tetrahidrofurano (THF) (3,00 ml) y agua (1,0 ml) se calentó a 70 °C durante tres días. 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 sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio ácido carboxílico impuro. Una solución enfriada en hielo del intermedio de ácido carboxílico en diclorometano (DCM) (5,0 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,090 ml, 1,052 mmol) seguido de DMF (una gota) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla se concentró para proporcionar el intermedio de cloruro de ácido en bruto. Una mezcla del cloruro de ácido en bruto en 1,2-dimetoxietano (DME) (5,0 ml) se trató con NaBH4 (133 mg, 3,51 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua y la mezcla se concentró. La mezcla se repartió entre bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio de hidroximetilo en bruto. Una mezcla enfriada en hielo del alcohol en bruto y trietilamina (0,156 ml, 1,122 mmol) en diclorometano (DCM) (5,0 ml) se trató con MsCl (0,065 ml, 0,842 mmol) y después se agitó durante 10 minutos. Se añadieron trietilamina (0,156 ml, 1,122 mmol) y MsCl (0,065 ml, 0,842 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 10 minutos más. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,1 N, seguido de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio de mesilato en bruto. El mesilato en bruto en N,N-dimetilformamida (DMF) (5,00 ml) se trató con cianuro de sodio (137 mg, 2,81 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio del título en forma de un sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,39 -7,49 (m, 2 H), 7,32 (c, *J* = 8,19 Hz, 4 H), 7,11 -7,22 (m, 3 H), 6,14 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 372 (M+1).

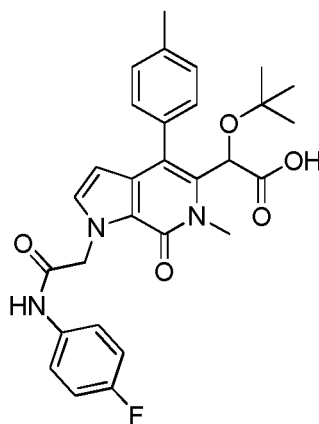
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 etapas J a N y se aisló en forma de un residuo de color amarillo pálido (4,8 mg, 85 %) después su tratamiento en agua. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,61 -7,52 (m, 1 H), 7,47 -7,34 (m, 3 H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,19 -7,08 (m, 3 H), 6,18 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 3,67 -3,58 (m, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 1,01 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 463 (M+1).

## Esquema 10



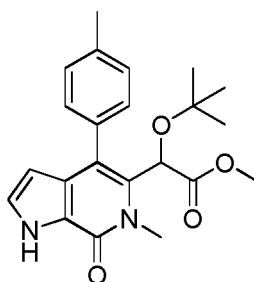
## Ejemplo 35

- 5 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



## Etapa A

2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo

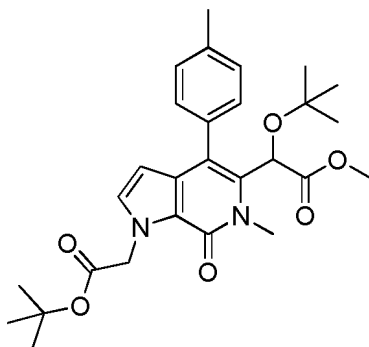


- 10 Una mezcla enfrida en hielo de ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético (64,0 mg, 0,140 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2,0 ml) se trató con adición gota a gota de LDA, solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno (0,140 ml, 0,279 mmol) y después se dejó en agitación a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió LDA adicional (70 ul) y después se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla se inactivó añadiendo HCl 1 N y se acidificó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos
- 15

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto de desbencilación en bruto en forma de un residuo de color naranja. Una mezcla enfriada en hielo del producto de desbencilación en bruto en metanol (1,0 ml) y dietil éter (1,0 ml) se trató con trimetilsilil diazometano, solución 2 M en hexanos (0,140 ml, 0,279 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió trimetilsilil diazometano adicional, solución 2 M en hexanos (0,140 ml, 0,279 mmol), la mezcla se agitó durante 5 minutos, se enfrió a 0 °C y después se inactivó con AcOH. La mezcla se concentró y después se purificó sobre gel de sílice (DCM al 0-10 %/MeOH) para proporcionar el producto deseado ligeramente impuro en forma de un residuo de color amarillo (39 mg, rendimiento del 73 %) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 383 (M+1).

## 10 Etapa B

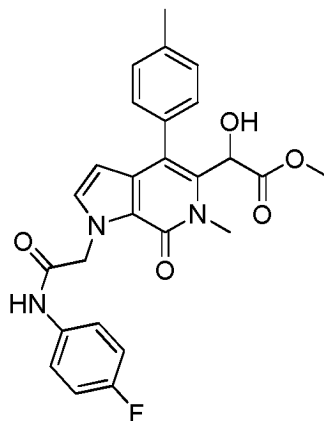
*2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo*



Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (39,0 mg, 0,102 mmol), bromoacetato de *tert*-butilo (0,151 ml, 1,020 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante una hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo de color amarillo (49 mg, rendimiento del 97 %) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

## 20 Etapa C

*2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo*

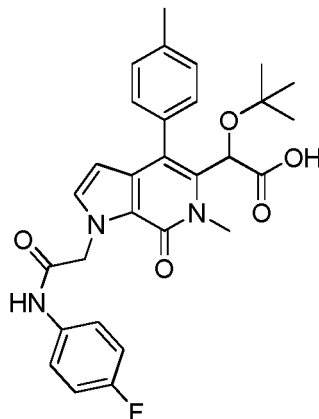


Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (49 mg, 0,099 mmol) en diclorometano (DCM) (2,0 ml) y TFA (0,4 ml, 0,102 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas (dio como resultado una mezcla de color oscuro). La CLEM indica escisión tanto de éster de *t*-butilo como de éter de *t* butilo. La mezcla se concentró y después se usó en bruto en la siguiente etapa. Una mezcla del residuo en bruto, 4-fluoroanilina (0,014 ml, 0,150 mmol) y base de Hunig (0,054 ml, 0,306 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se trató con HATU (62,0 mg, 0,163 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después 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 (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el producto amida impuro en forma de un residuo de color amarillo claro (20,5 mg, rendimiento del 42%). CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).



## Etapa D

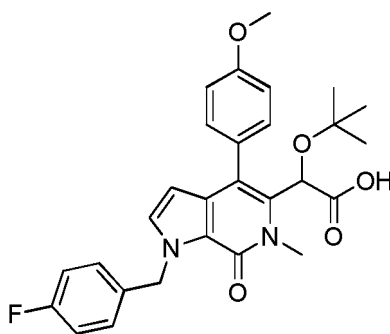
Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



- 5 Una mezcla enfriada en hielo de 2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(p-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (20,5 mg, 0,043 mmol) en acetato de t-butilo (5,0 ml) se trató con ácido perclórico (0,2 ml, 0,102 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NaOH 3 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (1,000 ml) y
- 10 tetrahidrofurano (THF) (1,000 ml), se trató con LiOH 1 N (0,4 ml, 0,400 mmol) y después se calentó a 70 °C durante 80 minutos. La mezcla se concentró y después se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar el producto deseado en forma de un residuo de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 10,54 (s, 1 H), 7,62 -7,44 (m, 3 H), 7,36 -7,14 (m, 4 H), 7,07 -6,91 (m, 2 H), 6,09 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 5,50 (s, 1 H), 5,22 -5,16 (m, 1 H), 5,15 -5,08 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 1,00 (s, 9 H);
- 15 CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 520 (M+1).

## Ejemplo 36

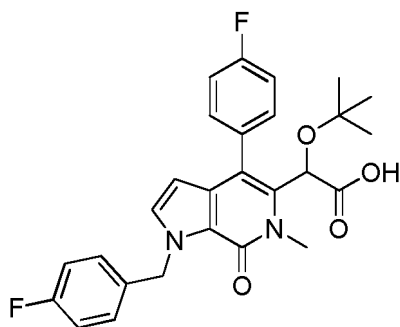
Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 34 a partir de 4-fluorobencilamina y ácido 4-metoxifenilborónico y se aisló en forma de un sólido de color blanco (204 mg, 83 %) después de cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA 0,1 %, 12 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,65 -7,52 (m, 1 H), 7,43 -7,34 (m, 1 H), 7,33 -7,18 (m, 2 H), 7,08 -6,92 (m, 5 H), 6,04 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 5,93 -5,83 (m, 1 H), 5,83 -5,67 (m, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 1,01 (s, 9 H). CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 493 (M+1).
- 25

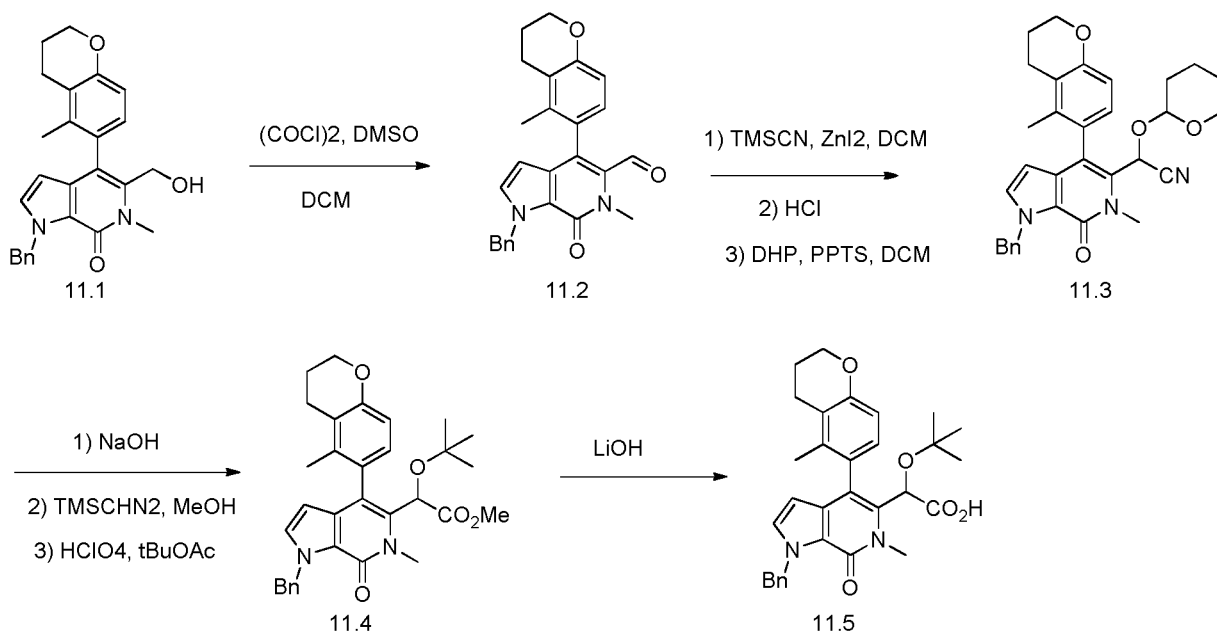
## Ejemplo 37

Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 34 a partir de 4-fluorobencilamina y ácido 4-fluorofenilborónico y se aisló en forma de un sólido de color blanco (84 mg, 39%) después de cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA 0,1 %, 12 min). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,72 -7,60 (m, 1 H), 7,50 -7,40 (m, 1 H), 7,34 -7,25 (m, 2 H), 7,24 -7,11 (m, 2 H), 7,08 -6,95 (m, 3 H), 6,00 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 5,90 -5,82 (m, 1 H), 5,81 -5,69 (m, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 1,02 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 481 (M+1).

## Esquema 11

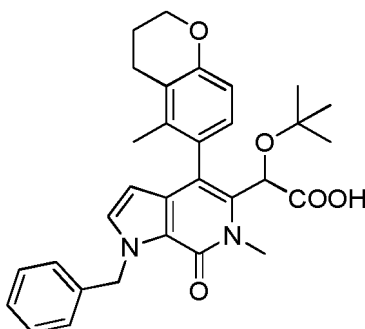


10

## Ejemplo 38

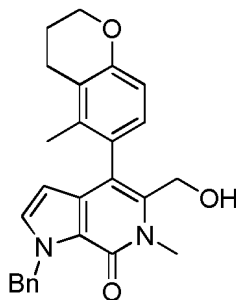
Ácido  
butoxi)acético

2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-



15 Etapa A

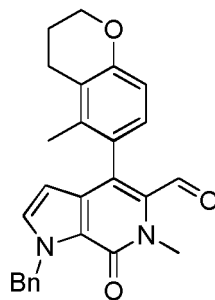
## 1-bencil-5-(hidroximetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7(6H)-ona



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 etapas A a I salvo que se utilizó 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilcroman-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (documento WO2009/62308A1) en la etapa H y el producto, que tenía un 80 % de pureza, se utilizó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM( $m/z$ )  $ES^+ = 415$  (M+1)

## Etapa B

## 1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carbaldehído



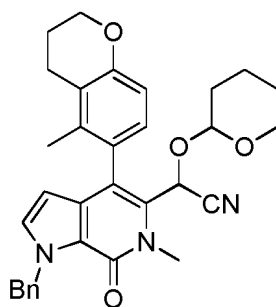
10 Una solución a  $-78$  °C de cloruro de oxalilo (1,816 ml, 20,75 mmol) en diclorometano (DCM) (40,0 ml) se trató lentamente con DMSO (2,94 ml, 41,5 mmol) y el resultante se agitó a  $-78$  °C durante 15 minutos. Se añadió lentamente una solución de 1-bencil-5-(hidroximetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (5,1 g, 9,84 mmol) en diclorometano (DCM) (40,0 ml) y la mezcla se agitó a  $-78$  °C durante 40 minutos. Después se añadió trietilamina (11,57 ml, 83 mmol) y la mezcla se agitó a  $-78$  °C durante 6 horas. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado y después se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (1,53 g, 3,71 mmol, rendimiento del 35,8 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 9,45 (s, 1 H), 7,41-7,24 (m, 5 H), 7,06 (m, 1 H), 6,99 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 6,75 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 6,02 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1 H), 6,00 - 5,93 (m, 1 H), 5,88-5,78 (m, 1 H), 4,21 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,70 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 2,18-2,07 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+ = 413$  (M+1).

15

20

## Etapa C

## 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acetoniitrilo

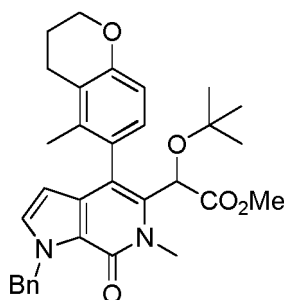


25 Una solución enfriada en hielo de 1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (1,53 g, 3,34 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) se trató con yoduro de cinc (2,131 g, 6,68 mmol) y TMSCN (4,48 ml, 33,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó

con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución de 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (1,73 g, 3,18 mmol, rendimiento del 95 %) en diclorometano (DCM) (30 ml) se trató con HCl 1 N (13,35 ml, 13,35 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se utilizó en la siguiente etapa. Una solución de 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetonitrilo (1,55 g, 3,17 mmol, rendimiento del 95 %) en diclorometano (DCM) (30 ml) se trató con p-toluenosulfonato de piridinio (0,042 g, 0,167 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,221 ml, 13,35 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, rendimiento del 93%). CL/EM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+$  = 524 (M+1).

## Etapa D

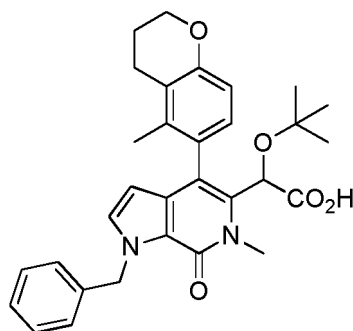
2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo



Una solución de 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo (1,8 g, 3,09 mmol) en etanol (50 ml) se trató con NaOH (25 ml, 144 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en un tubo sellado durante una noche. Se añadió HCl (conc.) hasta pH < 2 y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en metanol (30 ml), se enfrió a 0 °C y después se trató con TMS-diazometano (6,19 ml, 12,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de t-butilo (10 ml), se trató con ácido perclórico (0,186 ml, 3,09 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 M, después salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (280 mg) así como 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (500 mg). Una solución enfriada en hielo de 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (500 mg) en acetato de t-butilo (5 ml) se trató con ácido perclórico (1 eq.) después se mantuvo a 0 °C durante 2 días sin agitación. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 M, después salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (290 mg). El material de cada purificación se combinó para proporcionar el compuesto del título (570 mg, rendimiento del 34%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,37 -7,29 (m, 5 H), 7,15 (m, 1 H), 7,02 -6,91 (m, 1 H), 6,74 (m, 1 H), 5,99 -5,67 (m, 3 H), 5,28 (s, 0,7 H), 5,10 (s, 0,3 H), 4,27 -4,15 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,73 (s, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,77 -2,58 (m, 2 H), 2,17 -2,03 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 0,97 (s, 6 H); CL/EM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+$  = 529 (M+1).

## Etapa E

Ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético

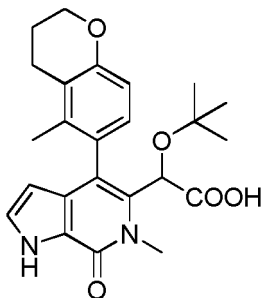


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 etapa N para proporcionar un sólido de color blanquecino después de cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/ $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,1 %, 12 min). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,39 -7,25 (m, 6 H), 7,03 -6,92 (m, 1 H), 6,74 (m, 1 H),

5,99 -5,87 (m, 1 H), 5,85 -5,69 (m, 2 H), 5,45 (s, 0,5 H), 5,18 (s, 0,5 H), 4,33 -4,08 (m, 2 H), 3,68 (d,  $J = 2,9$  Hz, 3 H), 2,78 -2,52 (m, 2 H), 2,17 -2,07 (m, 2 H), 2,03 (s, 1,5 H), 1,95 (s, 1,5 H), 1,17 (s, 4 H), 1,04 (s, 5 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 515$  (M+1).

### Ejemplo 39

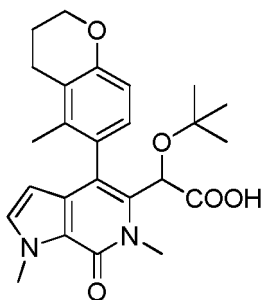
#### 5 **Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)acético**



Una solución enfriada en hielo de ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético (210 mg, 0,408 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) se trató con KHMDS (8,16 ml, 4,08 mmol) y después se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió KHMDS adicional (8,16 ml, 4,08 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se inactivó con HCl (1 M) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/ $H_2O$ -TFA al 0,1 %, 12 min.) para proporcionar ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)acético (163 mg, 0,384 mmol, rendimiento del 94%) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 11,20 -11,38 (m, 1 H) 7,28 -7,40 (m, 1 H) 6,93 -7,05 (m, 1 H) 6,70 -6,82 (m, 1 H) 5,84 -6,01 (m, 1 H) 5,25 -5,57 (m, 1 H) 4,15 -4,28 (m, 2 H) 3,74 -3,90 (m, 3 H) 2,61 -2,78 (m, 2 H) 2,04 -2,19 (m, 2 H) 1,87 -2,06 (m, 2 H) 0,94 -1,26 (m, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 425$  (M+1).

### Ejemplo 40

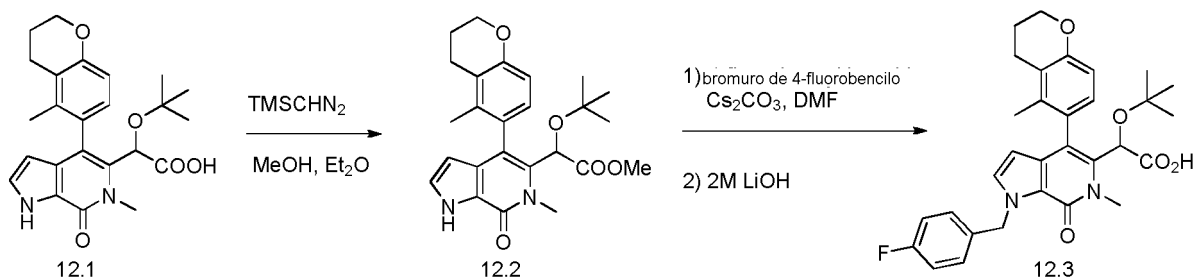
#### **Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)acético**



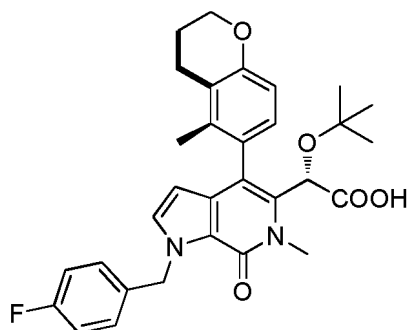
Una solución de 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (40 mg, 0,076 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (0,2 ml), metanol (0,200 ml), agua (0,200 ml) se trató con NaOH (24,21 mg, 0,605 mmol) y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El resultante se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (0,2 ml), se trató con KHMDS (0,757 ml, 0,378 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió KHMDS adicional (0,757 ml, 0,378 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml), se trató con Mel (0,024 ml, 0,378 mmol) y carbonato potásico (52,3 mg, 0,378 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El resultante se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (0,2 ml), metanol (0,200 ml) y agua (0,200 ml), se trató con NaOH (24,21 mg, 0,605 mmol) y después se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta un pH < 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/ $H_2O$ -TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-*c*]piridin-5-il)acético (6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 17,72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,28 -7,33 (m, 1 H) 6,96 -7,02 (m, 1 H) 6,92 -6,96 (m, 1 H) 6,70 -6,81 (m, 1 H) 5,70 -5,81 (m, 1 H) 5,15 -5,46 (m, 1 H) 4,17 -4,25 (m, 5 H) 3,66 -3,68 (m, 3 H) 2,60 -2,77 (m, 2 H) 2,06

-2,16 (m, 2 H) 1,92 -2,05 (m, 3 H) 0,98 -1,05 (m, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 439 (M+1).

### Esquema 12



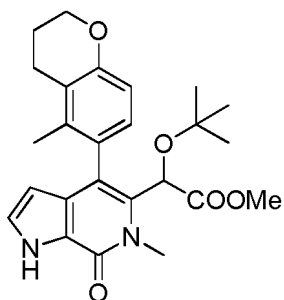
### 5 Ejemplo 41



**Ácido (S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**

Etapa A

10 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



Una solución enfriada en hielo de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético (170 mg, 0,384 mmol) en metanol (3,00 ml) se trató con TMS-diazometano (0,816 ml, 1,632 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró y después se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio de éster de metilo (DCM al 0-10 %/metanol). RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,23 (t,  $J$  = 2,7 Hz, 0,5 H), 7,21 (t,  $J$  = 2,6 Hz, 0,5 H), 7,17 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 0,5 H), 7,00 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 0,5 H), 6,79 -6,67 (m, 1 H), 5,89 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 0,5 H), 5,81 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 0,5 H), 5,34 (s, 0,5 H), 5,17 (s, 0,5 H), 4,22 (m, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,77 (s, 1,5 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,66 (s, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,16 -2,04 (m, 2 H), 1,93 (m, 3 H), 1,13 (s, 4 H), 0,98 (s, 5 H); CL/EM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 439 (M+1).

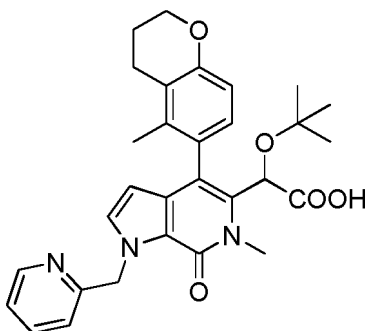
20 Etapa B

Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (30 mg, 0,068 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,043 ml, 0,342 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se trató con base de Hunig (0,072 ml, 0,410 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se lavaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo en tetrahidrofurano (THF) (0,2 ml), metanol (0,200 ml) y agua (0,200 ml) se trató con NaOH (27,4 mg, 0,684 mmol) y

después se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH < 2 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se lavaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa. El residuo se purificó por HPLC quiral (Columna IC, IPA al 10-20 %/hexanos con ácido fórmico al 0,1 %; Tr = 28,1 min.) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,35 -7,20 (m, 1 H), 7,06 -6,92 (m, 4 H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 3,2, 17,7 Hz, 3 H), 5,19 (s, 1 H), 4,19 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,69 (c, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,09 (dd, J = 4,3, 6,1 Hz, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 9 H); CL/EM (m/z) ES<sup>+</sup> = 533 (M+1).

#### Ejemplo 42

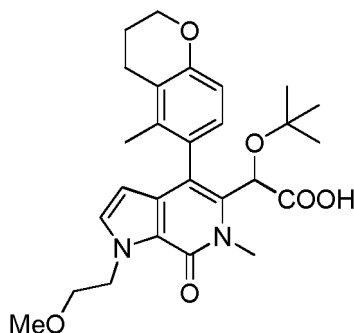
10 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y 2-(bromometil)piridina, salvo que se utilizó base de Hunig (10 eq.) en lugar de carbonato de cesio y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 8,75 -8,91 (m, 1 H) 8,14 -8,27 (m, 1 H) 7,85 -8,01 (m, 1 H) 7,62 -7,75 (m, 1 H) 7,30 -7,42 (m, 1 H) 6,68 -6,80 (m, 1 H) 6,38 -6,47 (m, 2 H) 5,80 -6,03 (m, 2 H) 5,25 -5,54 (m, 1 H) 4,15 -4,28 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,61 -2,74 (m, 2 H) 2,06 -2,16 (m, 2 H) 1,89-2,02 (m, 3 H) 1,04 (s, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 516 (M+1).

#### 20 Ejemplo 43

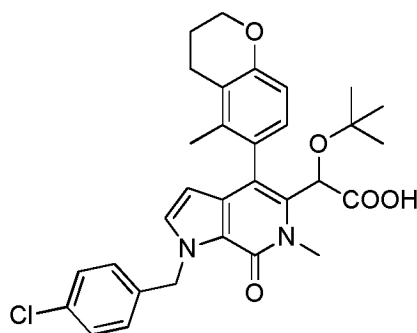
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y metil éter de 2-bromoetilo y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ □ ppm 7,29 -7,36 (m, 1 H) 6,97 -7,12 (m, 1 H) 6,69 -6,82 (m, 1 H) 5,71 -5,81 (m, 1 H) 5,18 -5,49 (m, 1 H) 4,82 -4,90 (m, 1 H) 4,72 -4,79 (m, 1 H) 4,57 -4,67 (m, 1 H) 4,16 -4,28 (m, 2 H) 3,75 -3,85 (m, 2 H) 3,69 -3,72 (m, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 2,63 -2,76 (m, 2 H) 2,06 -2,16 (m, 2 H) 1,93 -2,06 (m, 3 H) 1,01 -1,21 (m, 9 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 483 (M+1).

#### Ejemplo 44

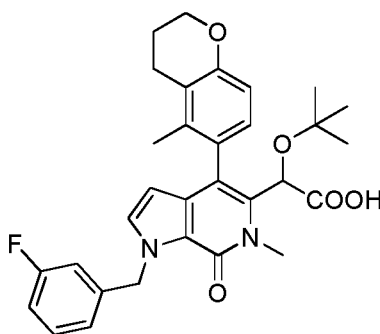
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y 4-clorobencilbromuro y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,27 -7,34 (m, 2 H) 7,19 -7,26 (m, 2 H) 6,95 -7,03 (m, 1 H) 6,68 -6,80 (m, 1 H) 5,69 -5,89 (m, 2 H) 5,16 -5,48 (m, 1 H) 4,15 -4,27 (m, 2 H) 3,64 -3,71 (m, 3 H) 2,63 -2,77 (m, 2 H) 2,05 -2,16 (m, 2 H) 1,93 -2,04 (m, 3 H) 1,01 -1,19 (m, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 549 (M+1).

#### Ejemplo 45

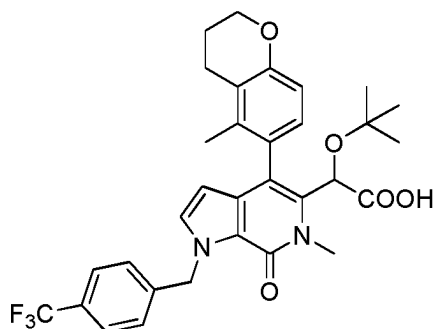
10 **Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y bromuro de 3-fluorobencilo y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,29 -7,38 (m, 2 H) 6,91 -7,10 (m, 4 H) 6,67 -6,81 (m, 1 H) 5,74 -5,95 (m, 2 H) 5,18 -5,50 (m, 1 H) 4,12 -4,30 (m, 2 H) 3,62 -3,74 (m, 3 H) 2,61 -2,77 (m, 2 H) 2,07 -2,17 (m, 2 H) 1,93 -2,08 (m, 3 H) 1,05 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 533 (M+1).

#### Ejemplo 46

20 **Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



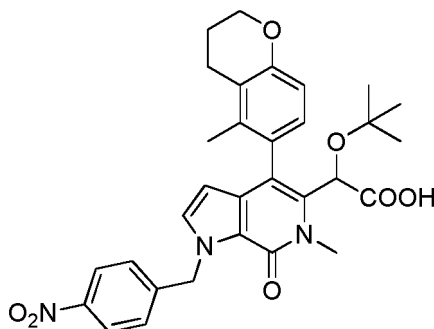
25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y bromuro de 4-trifluorobencilo y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,51 -7,65 (m, 2 H) 7,29 -7,41 (m, 2 H) 6,96 -7,04 (m, 1 H) 6,69 -6,81 (m, 1 H) 5,76 -6,03 (m, 2 H) 5,15 -5,48 (m, 1 H) 4,13 -4,29 (m, 2 H) 3,66 -3,68 (m, 3 H) 2,62 -2,78 (m, 2



H) 2,05 -2,17 (m, 2 H) 1,91 -2,05 (m, 3 H) 0,97 -1,22 (m, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 583 (M+1)$ .

#### Ejemplo 47

**Ácido** 2-(*terc-butoxi*)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-(4-nitrobencil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



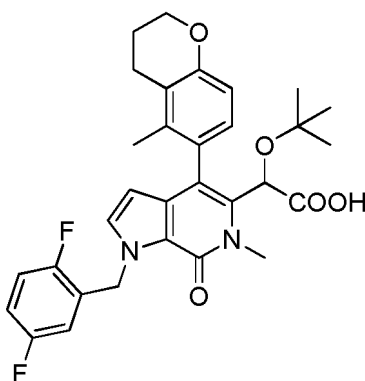
5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y bromuro de 4-nitrobencilo y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 8,15 -8,23 (m, 2 H) 7,31 -7,42 (m, 3 H) 6,97 -7,05 (m, 1 H) 6,71 -6,80 (m, 1 H) 5,80 -6,03 (m, 3 H) 5,15 -5,44 (m, 1 H) 4,16 -4,26 (m, 2 H) 3,61 -3,71 (m, 3 H) 2,64 -2,76 (m, 2 H) 2,07 -2,16 (m, 2 H) 1,93 -2,06 (m, 3 H) 0,98 -1,19 (m, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 560 (M+1)$ .

10

#### Ejemplo 48

**Ácido** 2-(*terc-butoxi*)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético

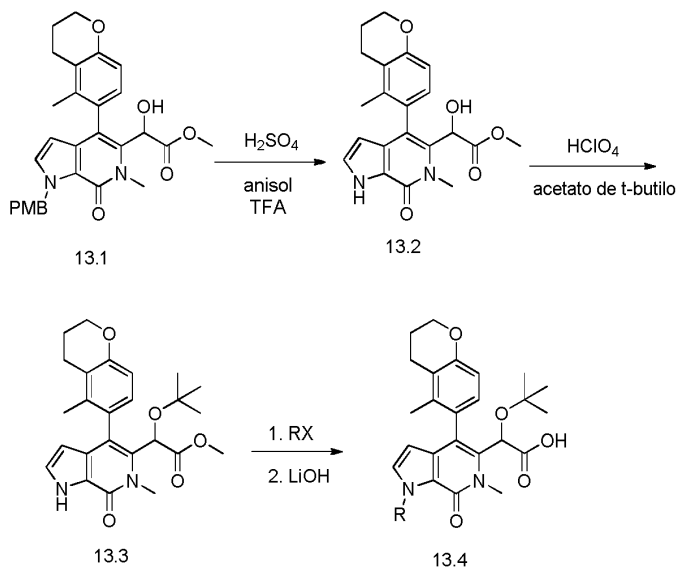


15

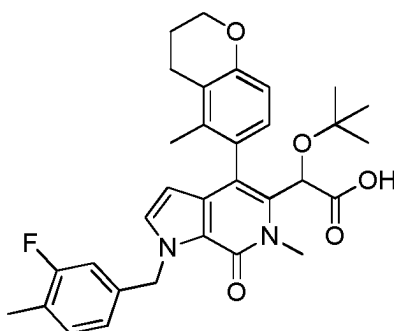
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41 a partir de ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético y bromuro de 2,5-difluorobencilo y se aisló por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min.) en una columna aquiral. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,29 -7,37 (m, 1 H) 6,97 -7,09 (m, 3 H) 6,87 -6,96 (m, 1 H) 6,68 -6,80 (m, 1 H) 5,92 -6,02 (m, 1 H) 5,73 -5,90 (m, 2 H) 5,13 -5,45 (m, 1 H) 4,13 -4,27 (m, 2 H) 3,62-3,74 (m, 3 H) 2,59 -2,78 (m, 2 H) 2,05-2,17 (m, 2 H) 1,91 -2,05 (m, 3 H) 0,97 -1,22 (m, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 551 (M+1)$ .

20

Esquema 13



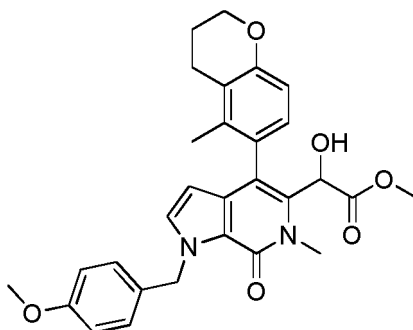
Ejemplo 49



- 5 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**

Etapa A

2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



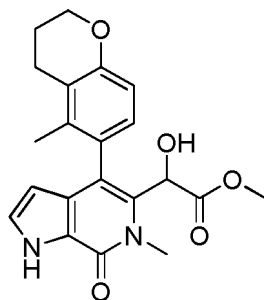
10

Se preparó 2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 etapas A a L, salvo que se usó para-metoxibencil amina en la etapa B, y se usó 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilcroman-6-il)-1,3,2-dioxaborolano en la etapa H, y se aisló en forma de un aceite de color claro que lentamente se solidificó en forma de un sólido de color blanco: CLEM ( $m/z$ )  $ES^+ = 503 (M+1)$ .

15

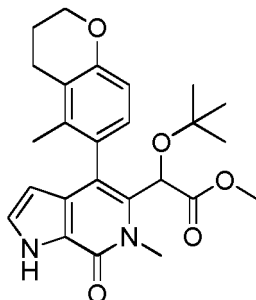
Etapa B

## 2-hidroxi-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo



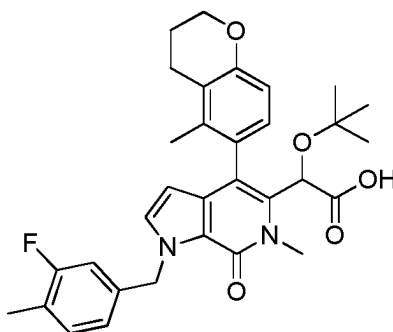
Una solución enfriada en hielo de 2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (880 mg, 1,751 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (3,5 ml) se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0,262 ml, 4,92 mmol) y anisol (0,525 ml, 4,81 mmol). Después de agitación durante 1 hora, la reacción se calentó a ta durante 2 horas y después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta neutralizarla. 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 concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano, después MeOH al 0-20 %/DCM) proporcionó 2-hidroxi-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (421,4 mg, 1,102 mmol, rendimiento del 62,9 %) en forma de un aceite de color amarillo: CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 383 (M+1).

## Etapa C

2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo

Una solución enfriada en hielo de 2-hidroxi-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (425 mg, 1,111 mmol) en acetato de *terc*-butilo (15,000 ml, 111 mmol) se trató con ácido perclórico (0,191 ml, 2,223 mmol) y se agitó durante 5 min. La reacción se mantuvo en el refrigerador sin agitación durante una noche. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. a 0 °C, se extrajo con EtOAc 2x, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano, después MeOH al 0-20 %/DCM) proporcionó 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (224,7 mg, 0,512 mmol, rendimiento del 46,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. La RMN mostró 2:1 de diastereómero. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 9,93 (s a, 1 H), 7,19 -7,12 (m, 1,4 H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6 H), 6,77 -6,68 (m, 1 H), 5,91 -5,77 (m, 1 H), 5,36 -5,10 (m, 1 H), 4,27 -4,16 (m, 2 H), 3,81 -3,74 (m, 3 H), 3,74 -3,62 (m, 3 H), 2,77 -2,60 (m, 2 H), 2,17 -2,06 (m, 2 H), 1,95 -1,88 (m, 3 H), 1,16 -1,07 (m, 6 H), 1,00 -0,94 (m, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 439 (M+1).

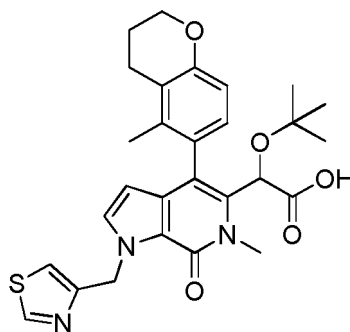
## Etapa D

Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético

Una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (20 mg, 0,046 mmol) en acetonitrilo (0,45 ml) se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59,4 mg, 0,182 mmol), bromuro de 3-fluoro-4-metilbencilo (13,89 mg, 0,068 mmol) y después se agitó a 70 °C durante 90 min. 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-60 %/hexano) proporcionó 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (21,5 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite transparente: CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 561 (M+1). El intermedio se disolvió en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofuran (THF) (0,5 ml), tratado con LiOH (0,100 ml, 0,200 mmol) y se agitó durante una noche a 60 °C. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 20-100 %/ H<sub>2</sub>O - TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (13,5 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 64,7 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 7,36 -7,29 (m, 0,4 H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,04 -6,87 (m, 3,6 H), 6,80 -6,66 (m, 1 H), 5,97 -5,59 (m, 3 H), 5,46 -5,40 (m, 0,4 H), 5,21 -5,11 (m, 0,6 H), 4,27 -4,10 (m, 2 H), 3,71 -3,61 (m, 3 H), 2,77 -2,58 (m, 2 H), 2,27 -2,19 (m, 3 H), 2,16 -2,05 (m, 2 H), 2,02 (s, 2 H), 1,94 (s, 1 H), 1,19 -1,11 (m, 6 H), 1,05 -0,99 (m, 3); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 547 (M+1).

### 15 Ejemplo 50

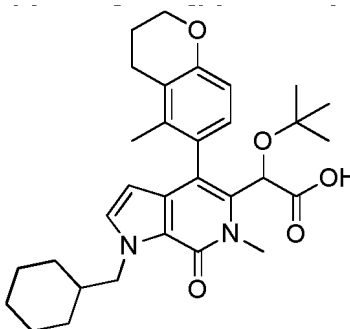
**Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético, Sal del ácido trifluoroacético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 49 etapa D a partir de 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 4-(clorometil)tiazol, y se aisló en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía de fase inversa (39 %): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 8,83 (d, 1 H), 7,55 -7,46 (m, 1 H), 7,32 -7,27 (m, 0,4 H), 7,23 (dd, *J* = 3,0, 4,5 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6 H), 6,80 -6,65 (m, 1 H), 6,12 -5,73 (m, 3 H), 5,43 (s, 0,4 H), 5,20 -5,14 (m, 0,6 H), 4,29 -4,11 (m, 2 H), 3,72 -3,65 (m, 3 H), 2,77 -2,54 (m, 2 H), 2,16 -2,05 (m, 2 H), 2,00 (s, 2 H), 1,93 (s, 1 H), 1,18 -1,10 (m, 6 H), 1,02 (s, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 522 (M+1).

### Ejemplo 51

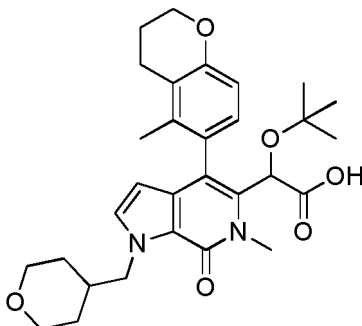
**Ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(ciclohexilmetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 49 etapa D a partir de 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y (bromometil)ciclohexano, y se aisló en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía de fase inversa (45 %): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 7,35 -7,28 (m, 0,4 H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6 H), 6,90 (t, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,78 -6,67 (m, 1 H), 5,73 (d, *J* = 2,7 Hz, 0,4 H), 5,67 (d, *J* = 2,7 Hz, 0,6 H), 5,40 (s, 0,4 H), 5,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 0,6 H), 4,48 -4,34 (m, 1 H), 4,34 -4,23 (m, 1 H), 4,23 -4,12 (m, 2 H), 3,73 -3,61 (m, 3 H), 2,79 -2,57 (m, 2 H), 2,16 -2,05 (m, 2 H), 2,05 -1,98 (m, 2 H), 1,98 -1,83 (m, 2 H), 1,75 -1,55 (m, 5 H), 1,40 -0,91 (m, 14 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 521 (M+1).

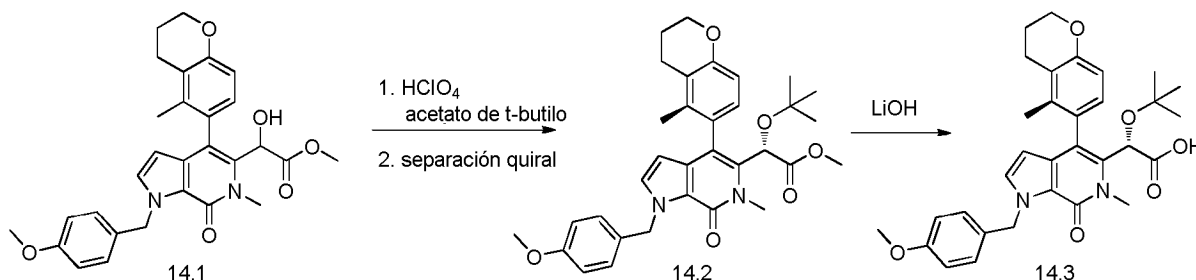
## Ejemplo 52

**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**



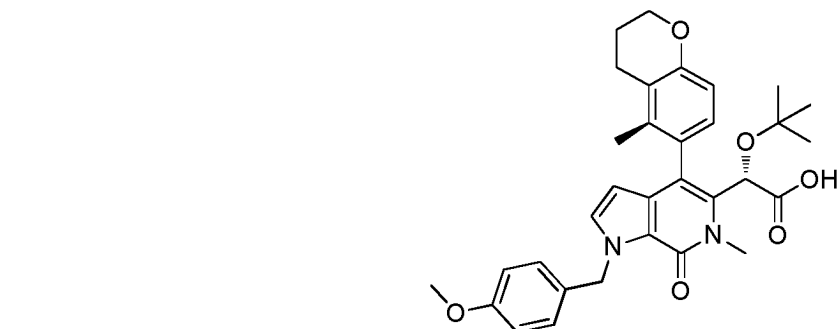
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 49 etapa D a partir de 2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano, y se aisló en forma de un sólido de color beige después de cromatografía de fase inversa (45 %): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d) □ ppm 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 0,5 H), 7,02 -6,96 (m, 0,5 H), 6,96 -6,90 (m, 1 H), 6,80 -6,66 (m, 1 H), 5,81 -5,67 (m, 1 H), 5,46 -5,10 (m, 1 H), 4,54 -4,28 (m, 2 H), 4,28 -4,12 (m, 2 H), 4,03 -3,91 (m, 2 H), 3,75 -3,64 (m, 3 H), 3,46 -3,30 (m, 2 H), 2,81 -2,55 (m, 2 H), 2,22 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 2,17 -2,05 (m, 2 H), 2,05 -1,88 (m, 3 H), 1,65 -1,46 (m, 2 H), 1,46 -1,28 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,02 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 523 (M+1).

## Esquema 14



15

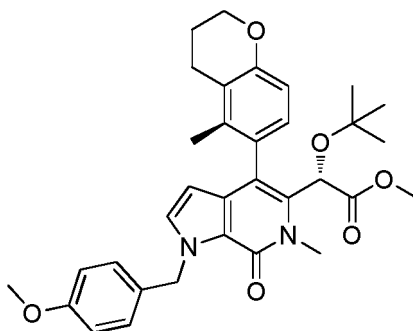
## Ejemplo 53



**Ácido (S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético**

20 Etapa A

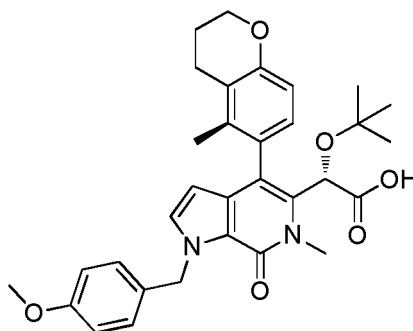
2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de (S)(M)-metilo



Una solución enfriada en hielo de 2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (325 mg, 0,647 mmol) en acetato de *tert*-butilo (8735  $\mu$ l, 64,7 mmol) se trató con ácido perclórico (55,6  $\mu$ l, 0,647 mmol) y se agitó durante 20 min. La reacción se mantuvo después en el refrigerador sin agitación durante 2 días. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. a 0 °C, se extrajo con EtOAc 2x, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexano) proporcionó 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de metilo (219,3 mg, 0,393 mmol, rendimiento del 60,7 %, racemato) en forma de un sólido de color blanco. El racemato se resolvió utilizando una columna IC Chiralpak (30 x 250 mm) con condiciones isocráticas de EtOH al 10 % en hexano. El caudal era de 40 ml/min y la línea basal se monitorizó a 280 nm utilizando una LC prep Agilent 1100 series. El tercer isómero eluido a partir de la columna se aisló para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de (S)(M)-metilo (52,9 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 14,6%) en forma de un aceite transparente: RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\square$  ppm 7,29 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2 H), 6,99 -6,91 (m, 2 H), 6,85 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2 H), 6,69 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 5,86 (d,  $J$  = 14,6 Hz, 1 H), 5,71 -5,61 (m, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 4,20 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 2,76 -2,62 (m, 2 H), 2,13 -2,04 (m, 2 H), 1,91 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+$  = 559 (M+1).

#### Etapa B

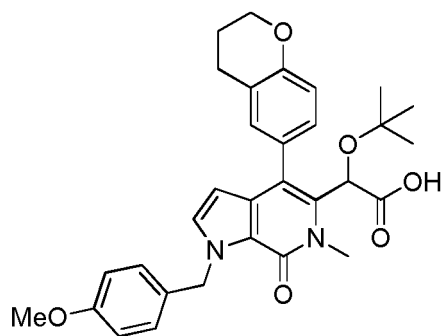
Ácido (S)(M)-2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético



Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acetato de (S)(M)-metilo (28 mg, 0,050 mmol) en metanol (500  $\mu$ l) y tetrahidrofurano (THF) (500  $\mu$ l) se trató con LiOH (150  $\mu$ l, 0,301 mmol) y se agitó a 65 °C. Después de 90 min., se añadió LiOH adicional (100  $\mu$ l) y la reacción se agitó durante 50 min. a 65 °C. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 20-100 %/  $\text{H}_2\text{O}$  - TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar el compuesto del título (20,5 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 73,0 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) ppm 1,15 (s, 9 H), 2,00 (s, 3 H), 2,03 -2,16 (m, 2 H), 2,67 (c,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,19 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 5,63 -5,85 (m, 3 H), 6,70 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2 H), 6,91 -7,03 (m, 2 H), 7,19 -7,33 (m, 2 H). CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+$  = 545 (M+1).

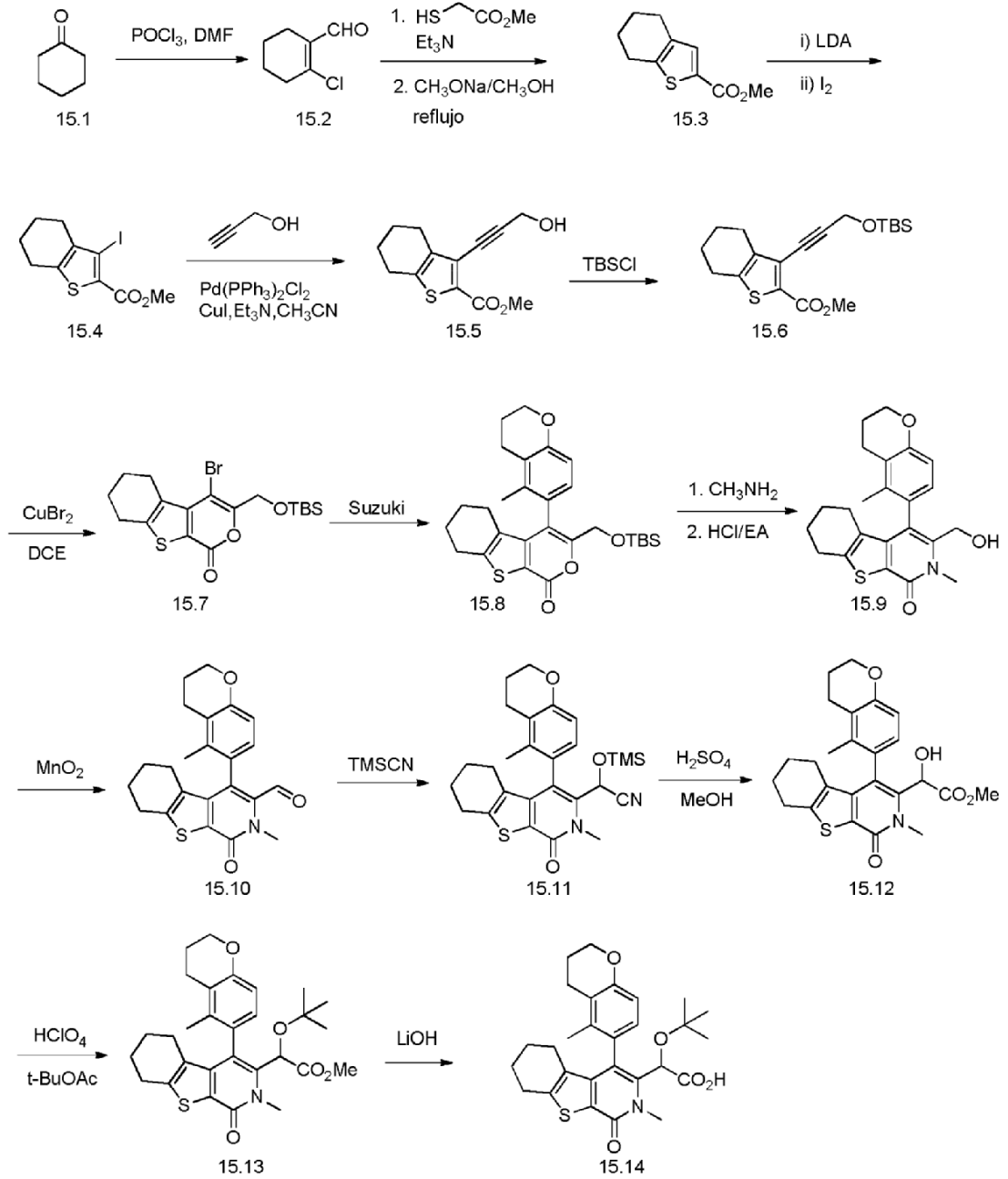
#### Ejemplo 54

Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético

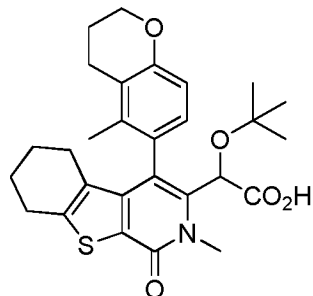


5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1 salvo que en la etapa B, se utilizó (4-metoxifenil)metanamina y en la etapa H, se utilizó 2-(croman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) □ = 7,30 - 7,18 (m, 4 H), 7,15 -7,08 (m, 1 H), 6,89 -6,81 (m, 3 H), 6,00 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 5,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,26 -4,18 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 3 H), 2,90 -2,73 (m, 2 H), 2,10-1,99 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H)

**Esquema 15**



**Ejemplo 55**

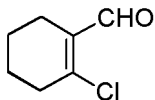


**Ácido** *terc-butoxi*-[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-



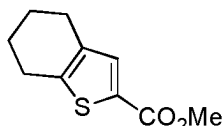
**ii]-acético**

## Etapa A

2-clorociclohex-1-enocarbaldehído

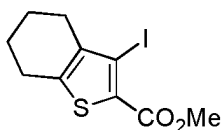
- 5 Se añadió tricloruro de fosforilo (125 g, 815 mmol) gota a gota dentro de un matraz con fondo seco a la llama que contenía N,N-dimetilformamida (74,5g, 1019 mmol) a 0 °C con agitación. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se volvió a enfriar a 0 °C antes de la adición gota a gota de ciclohexanona (50 g, 509mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se vertió sobre hielo y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub>. Una vez neutralizada, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (160 g, rendimiento del 87%). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,74~1,75 (m, 2H), 1,76~1,78 (m, 2H), 2,24~2,27 (m, 2 H), 2,53~2,59 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H).

## Etapa B

Metil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

- 15 A una solución de 2-clorociclohex-1-enocarbaldehído (50 g, 346 mmol) y metil-2-mercaptoacetato (40 g, 380 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió trietilamina (105 g, 1037 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y HCl acuoso 1 N (50 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad, y se disolvió en metanol (100 ml).
- 20 A la solución anterior se le añadió metóxido de sodio (1,9 g, 34,6mmol), después, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h., se vertió en agua helada y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso 1 N (50 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad, y se purificó por cromatografía de gel de sílice eluida con PE:acetato de etilo 10:1 para proporcionar el compuesto del título (25 g, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 197 (M+1)

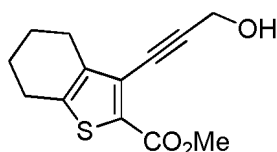
## Etapa C

Metil éster de ácido 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

- 30 Una solución a -78 °C de diisopropilamina (23,2 g, 230 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se trató con n-BuLi añadido (92 ml, 230 mmol) gota a gota. La solución de color amarillo claro se agitó a 0 °C durante 30 min y se volvió a enfriar a -78 °C. A la solución anterior se le añadió la solución de metil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (25 g, 127 mmol) en 20 ml de THF gota a gota durante un periodo de 5 min. La solución de color rojo oscuro se agitó a -78 °C durante 45 min, se añadió la solución de yodo (48,5 g, 191 mmol) en 20 ml de THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). La solución de acetato de etilo combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluida con PE: EtOAc = 10:1 para proporcionar el compuesto del título (15 g, rendimiento del 36%). CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 323 (M+1)

## Etapa D

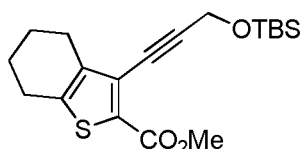
Metil éster de ácido 3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico



5 A una solución de metil éster de ácido 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (15 g, 46,6 mmol) y prop-2-in-1-ol (5,22 g, 93 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (3,27 g, 4,66mmol), yoduro de cobre (I) (0,89 g, 4,66 mmol) y trietilamina (14 g, 140mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 85 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad, se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica se lavó con 150 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluida con PE: EtOAc=10:1~:1 para proporcionar el producto del título (8,5 g, rendimiento del 73%) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 233 (M+1).

#### 10 Etapa E

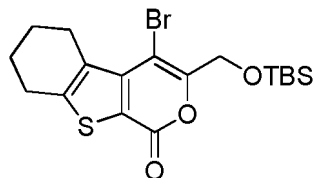
Metil éster de ácido 3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-prop-1-inil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico



15 A una solución de 3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (8,5 g, 34 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se le añadió 1 H-imidazol (5,8 g, 85 mmol) y TBSCl (7,7 g, 50,9mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con PE: EtOAc=50:1~20:1 para proporcionar el compuesto del título (11,9 g, rendimiento del 96%). RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,161 (s, 6H), 0,929 (s, 9H), 1,79-1,85 (m, 4H), 2,60-2,63 (m, 2H), 2,72-2,75 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,62 (s, 2H).

#### 20 Etapa F

4-bromo-3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-oxa-9-tia-fluoren-1-ona

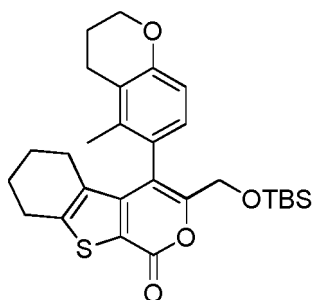


25 A una suspensión del compuesto 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (11,9 g, 32,6 mmol) y bromuro de cobre (II) (14,6 g, 65,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (100 ml) se le añadió dicitlohexilamina, bromhidrato (0,86 g, 3,26mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, la torta se lavó con 1,2-dicloroetano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con PE: EtOAc=50:1~10:1 para proporcionar el compuesto del título (5 g, rendimiento del 35%). RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,148 (s, 6H), 0,924 (s, 9H), 1,85~1,87 (m, 4H), 2,88~2,89 (m, 2H), 3,11~3,13 (m, 2H), 4,73 (s, 2H).

30

#### Etapa G

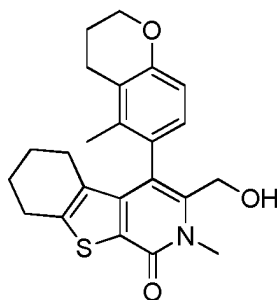
3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(5-metil-croman-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-oxa-9-tia-fluoren-1-ona



5 Una solución de 4-bromo-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piran-1-ona (3 g, 7 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilcroman-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,87 g, 10,7mmol), carbonato potásico (2,9 g, 21 mmol) a temperatura ambiente se desgasificó al vacío y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla de reacción se trató con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,8 g, 0,7 mmol), se selló y se calentó en un dispositivo CEM Discover utilizando inicialmente 150 W a 120 °C durante 2,5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml x 3) y NaHCO<sub>3</sub> ac. 1 N (50 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con PE: EtOAc=70:1~20:1 para proporcionar el producto del título (100 mg, rendimiento del 2%). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 497 (M+1).

#### Etapa H

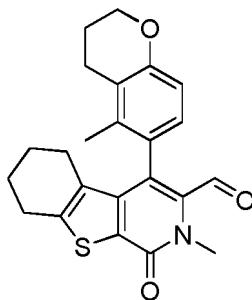
#### 3-hidroximetil-2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona



15 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(5-metilcroman-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piran-1-ona (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en MeNH<sub>2</sub> 4 N (g)/EtOH (20 ml) y se agitó a 65 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se añadió HCl 4 N/acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar el producto del título en bruto (60 mg, rendimiento del 75 %) que se usó en la siguiente etapa directamente. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 396 (M+1).

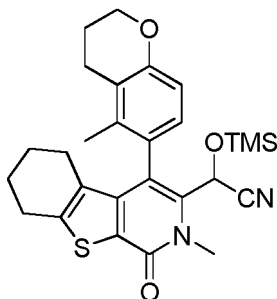
#### Etapa I

#### 2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-carbaldehido



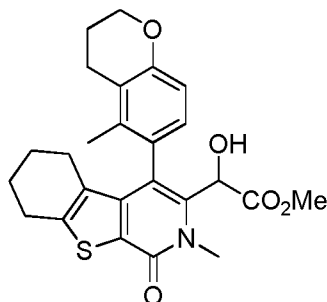
25 A una solución de 3-(hidroximetil)-2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona (60 mg, 0,15 mmol) en cloroformo (15 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (132 mg, 1,5mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para proporcionar el producto del título en bruto (50 mg, rendimiento del 84 %), que se usó en la siguiente etapa directamente. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 396 (M+1).

## Etapa J

[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il]-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo

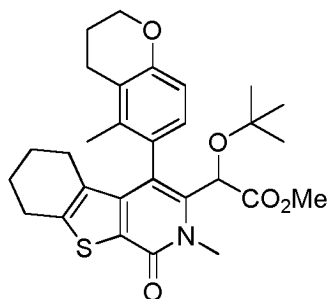
- 5 A una solución de 2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-carbaldehído (50 mg, 0,123mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se le añadió trimetilsilanocarbonitrilo (126 mg, 1,3 mmol) y yoduro de cinc (II) (122 mg, 0,38mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El acetato de etilo combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para proporcionar el producto del título en bruto (55 mg, rendimiento del 88%), que se usó para la siguiente etapa directamente. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 493 (M+1).

## Etapa K

Metil éster de ácido hidroxil-2-(2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il)-acético

- 15 A una solución de 2-(2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (55 mg, 0,11 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 20 ml de agua helada cuidadosamente, se neutralizó con NaOH acuoso 1 N (3 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). El acetato de etilo combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para proporcionar el producto del título (30 mg, rendimiento del 59%), que se usó para la siguiente etapa directamente. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 454 (M+1)

## Etapa L

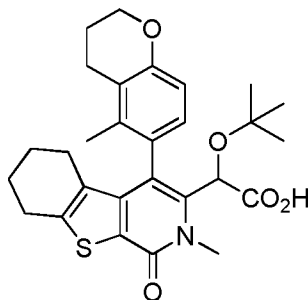
Metil éster de ácido terc-butoxi-2-(2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il)-acético

- 25 A una solución de compuesto 2-hidroxi-2-(2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il)acetato de metilo (30 mg, 0,066 mmol) en acetato de t-butilo (3 ml) se le añadió HClO<sub>4</sub> (6,64 mg, 0,066mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de

reacción se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). El acetato de etilo combinado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad para proporcionar el producto deseado en bruto, que se purificó con TLC preparativa para proporcionar el producto del título (20 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido. CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 510$  (M+1)

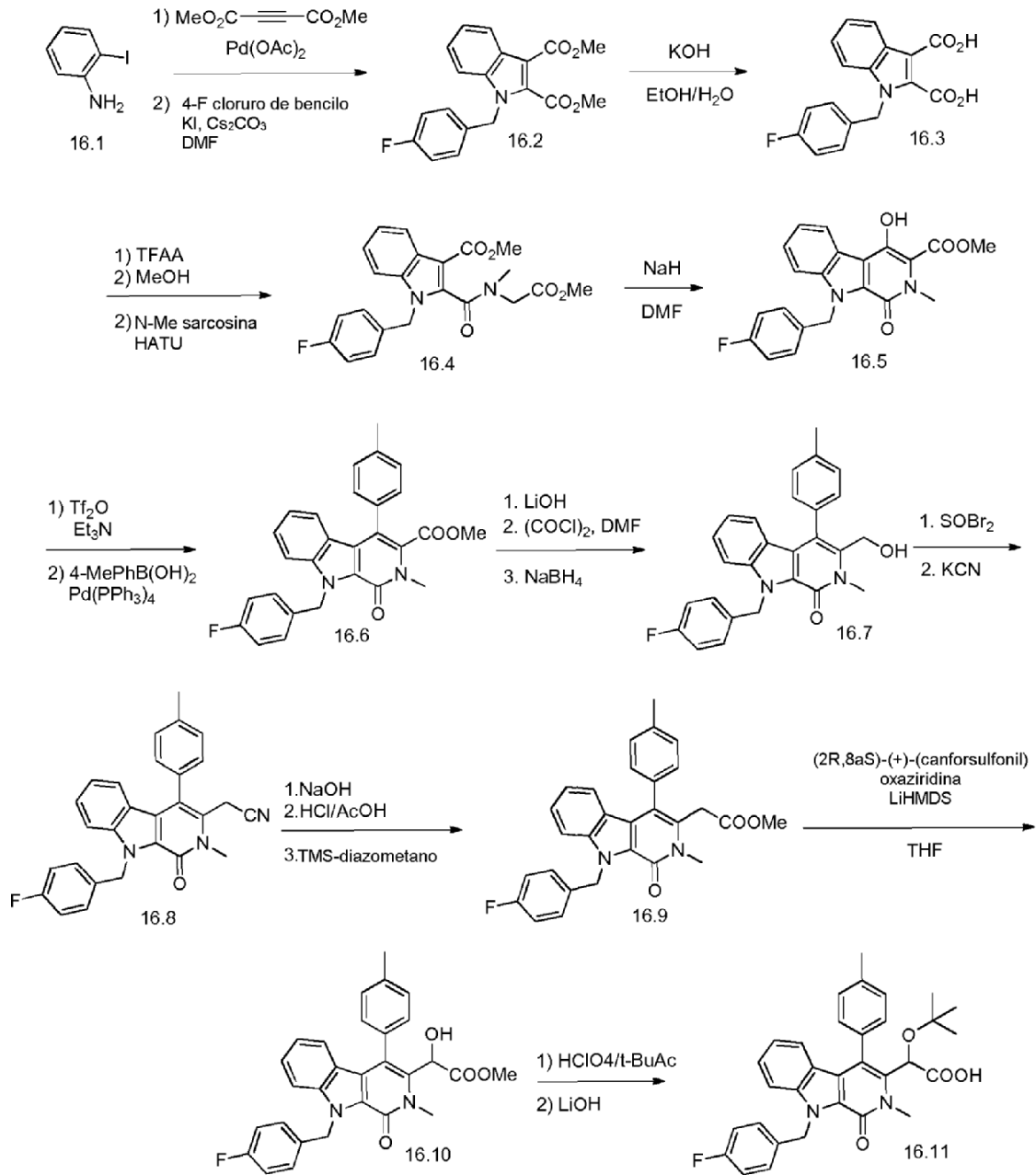
## 5 Etapa M

Ácido *terc-butoxi*-[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il]-acético



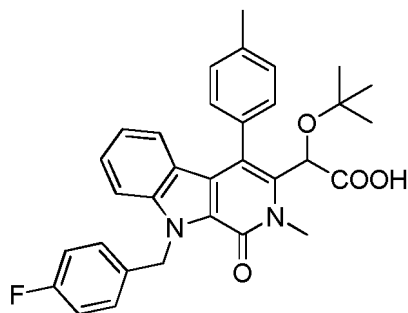
10 A una solución del compuesto 2-(*terc-butoxi*)-2-(2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il)acetato de metilo (20 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y  
 15 agua (3 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (20 mg, 0,48mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró por concentración a baja presión para proporcionar un aceite, que se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH = 3, el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el producto del título (11,5 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$ : (metanol- $d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  0,99, 1,15 (s, total, 9H), 1,35~1,52 (m, 2H), 1,69~1,72 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 2,08~2,11 (m, 2H), 2,65~2,75 (m, 2H), 2,85~2,89 (m, 2H), 3,77, 3,80 (s, total, 3H), 6,72~6,78 (m, 1H), 6,98~7,27 (m, 1H). CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 496$  (M+1).

Esquema 16



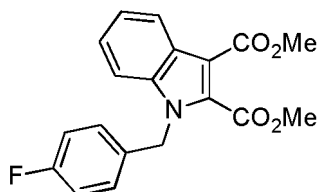
Ejemplo 56

5 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético**



## Etapa A

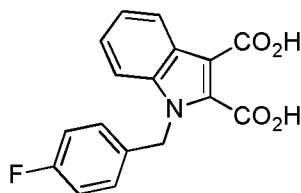
## 1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2,3-dicarboxilato de dimetilo



- 5 Un MFR de 300 ml se cargó con N,N-dimetilacetamida (DMA) (144 ml) y ácido acético (48,1 ml) se desgasificó con O<sub>2</sub> durante 5 min. A lo anterior se añadió anilina (2,94 ml, 32,2 mmol), but-2-iodoato de dimetilo (3,96 ml, 32,2 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,723 g, 3,22 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C en atmósfera de O<sub>2</sub>. Después de 18 h., la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc 0-50 %-hexanos: 120 g de SiO<sub>2</sub>) para proporcionar 1 H-indol-2,3-dicarboxilato de dimetilo
- 10 (3 g, 12,86 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. El indol se disolvió en DMF (50 ml), se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,30 g, 19,33 mmol), cloruro de 4-fluorobencilo (1,929 ml, 16,11 mmol) y KI (5,35 g, 32,2 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 2 h., la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. La fase orgánica se lavó con agua (5x), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre ISCO ( EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar 1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (3,79 g, 11,10 mmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 342 (M+1).

## Etapa B

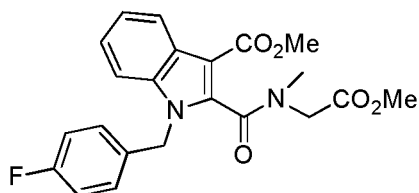
## Ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2,3-dicarboxílico



- 20 Un MFR cargado con 1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (3,79 g, 11,10 mmol) se trató con una solución de KOH (7,48 g, 133 mmol) en etanol (13,88 ml) (solución 0,5 M) y se calentó a reflujo (temperatura de baño 95 °C). Después de 18 h., la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se acidificó a pH 1 con HCl 4 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2,3-dicarboxílico (3,0 g, 9,58 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillento. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 314 (M+1).

## Etapa C

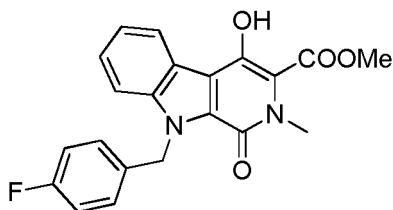
## 1-(4-fluorobencil)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo



- 30 Una suspensión enfriada en hielo de ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2,3-dicarboxílico (3,0 g, 9,58 mmol) en diclorometano (DCM) (38,5 ml) se trató con TFAA (2,66 ml, 19,15 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h., la mezcla de reacción (no homogénea) se concentró al vacío para proporcionar el anhídrido. El material en bruto se disolvió en MeOH (50 ml) y se calentó a reflujo (baño a 90 °C). Después de 18 h., la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una relación ~4:1 de regioisómeros de ácido 1-(4-fluorobencil)-3-(metoxicarbonil)-1H-indol-2-carboxílico. El residuo se disolvió en DMF (50 ml) y se trató con N-metil sarcosina (1,604 g, 11,49 mmol), DIPEA (3,34 ml, 19,15 mmol) y HATU (5,09 g, 13,41 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos) para proporcionar 1-(4-fluorobencil)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 7,27 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 413 (M+1).

## Etapa D

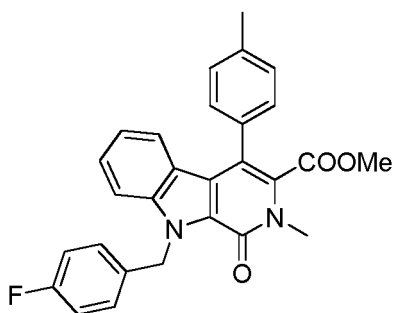
9-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metilo



- 5 Una solución enfriada en hielo de 1-(4-fluorobencil)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (3 g, 7,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (36,4 ml) se trató con NaH (0,378 g, 9,46 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO (DCM al 0-3 %/MeOH) para proporcionar 9-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,89 mmol, rendimiento del 39,8 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 10 CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 381 (M+1).

## Etapa E

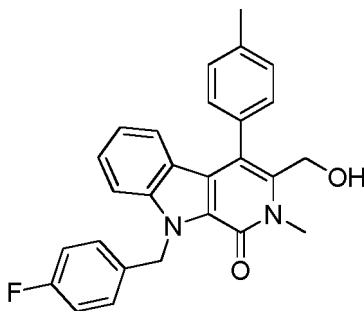
9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metilo



- 15 Una solución enfriada en hielo de 9-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,89 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,004 ml, 14,46 mmol) en DCM (30 ml) se trató con Tf<sub>2</sub>O (0,977 ml, 5,78 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (9,57 ml)/agua (1,913 ml), se trató con ácido 4-metilfenil borónico (0,550 g, 4,05 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,920 g, 8,68 mmol) y después se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,334 g, 0,289 mmol) y la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos) para proporcionar 9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metilo (625 mg, 1,375 mmol, rendimiento del 47,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 7,31 (d, *J* = 3,9 Hz, 6 H), 7,22 (ninguno, 2 H), 6,96 (s, 4 H), 6,15 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H).
- 20
- 25

## Etapa F

9-(4-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-ona



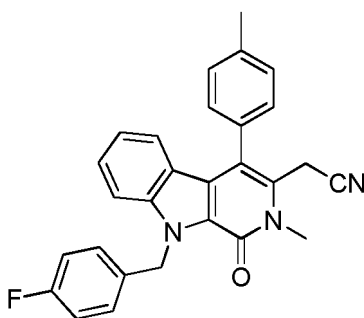
- 30 Una mezcla de 9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metilo (625 mg, 1,375 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (THF) (10,00 ml) se trató con LiOH 2 M (20 ml, 40,0



mmol) y después se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta pH<2 y después se filtró para proporcionar ácido 9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (595 mg, 1,35 mmol, rendimiento del 98 %). Una suspensión de ácido 9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (595 mg, 1,35 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) se calentó a 70 °C durante 2 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10,00 ml), se trató con borohidruro de sodio (520 mg, 13,75 mmol) y después se calentó a 70 °C durante 2 horas. Se añadió NaBH<sub>4</sub> adicional (15 eq.) y después la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se trató con NH<sub>4</sub>Cl (sat. ac) lentamente a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9-(4-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-ona (520 mg, 1,22 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,30 -7,44 (m, 7 H) 7,19 -7,27 (m, 3 H) 6,95 (s, 4 H) 6,62 -6,70 (m, 1 H) 6,14 (s, 3 H) 4,57 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 427 (M+1).

## Etapa G

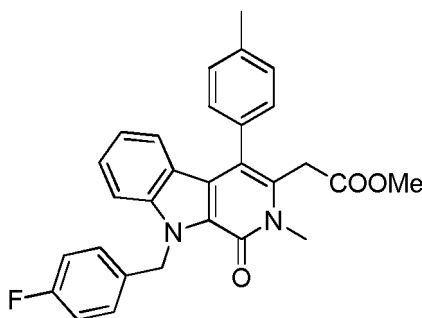
15 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetonitrilo



Una solución de 9-(4-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-ona (125 mg, 0,293 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) se trató con bromuro de tionilo (0,022 ml, 0,293 mmol), se calentó a 70 °C durante 2 horas y después se concentró a sequedad. El resultante se disolvió en DMF (2 ml), se trató con KCN (76 mg, 1,17 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetonitrilo (110 mg, 0,253 mmol, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,29 -7,44 (m, 4 H) 7,17 -7,24 (m, 1 H) 6,91 -6,99 (m, 4 H) 6,62 -6,70 (m, 1 H) 6,10 -6,16 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 2,51 (s, 3 H); CLEM (m/z) ES<sup>+</sup> = 436 (M+1).

## Etapa H

2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetato de metilo

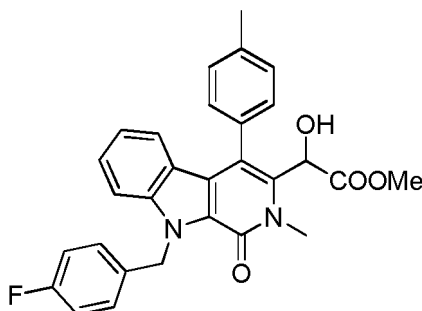


30 Una suspensión de 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetonitrilo (45 mg, 0,103 mmol) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se trató con KOH (5,80 mg, 0,103 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 140 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y después se trató con HCl 4 N hasta un pH < 2. La mezcla se concentró parcialmente y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se concentraron. El residuo se disolvió con AcOH y HCl concentrado (37 %) y se irradió en microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El resultante se disolvió en metanol (3,00 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con TMS-diazometano (59,0 mg, 0,517 mmol) y después se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetato de metilo

(45 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,31 -7,42 (m, 4 H) 7,22 -7,27 (m, 3 H) 6,92 -7,00 (m, 3 H) 6,87 -6,92 (m, 1 H) 6,61 -6,66 (m, 1 H) 6,16 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 469 (M+1).

Etapa I

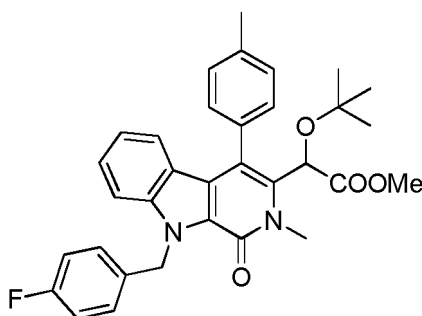
5 *2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)-2-hidroxiacetato de metilo*



Una solución a -78 °C de 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetato de metilo (45 mg, 0,096 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) se trató con LiHMDS (0,207 ml, 0,207 mmol) y después se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió una solución de (1R)-(-)-(10-canforsulfonyl)oxaziridina (71,1 mg, 0,310 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y la mezcla se calentó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se trató con HCl (1 M) hasta pH < 2 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)-2-hidroxiacetato de metilo (42 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 90%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,30 -7,45 (m, 5 H) 7,16 -7,26 (m, 2 H) 6,89 -7,02 (m, 3 H) 6,54 -6,63 (m, 1 H) 6,29 -6,37 (m, 1 H) 6,13 -6,24 (m, 1 H) 6,01 -6,11 (m, 1 H) 5,34 -5,42 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 485 (M+1).

Etapa J

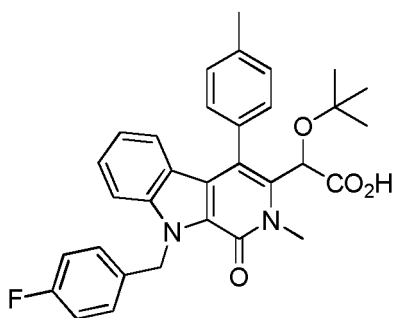
20 *2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetato de metilo*



Una solución de 2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)-2-hidroxiacetato de metilo (42 mg, 0,087 mmol) en acetato de t-butilo (1 ml) se trató con ácido perclórico (6,22 µl, 0,103 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 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 (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 64%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,25 -7,47 (m, 8 H) 6,88 -7,00 (m, 3 H) 6,57 -6,63 (m, 1 H) 6,19 -6,22 (m, 1 H) 6,11 -6,17 (m, 1 H) 5,29 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 1,04 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 541 (M+1).

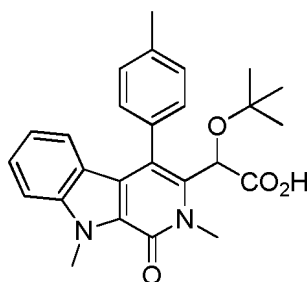
30 Etapa K

*Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético*



Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acetato de metilo (30 mg, 0,055 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y metanol (1 ml) se trató con LiOH 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y después se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con HCl (1 M) hasta pH < 2 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1 %, 12 min) para proporcionar ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético (9,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 32%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 13,35 (s, 1 H), 7,73 -7,66 (m, 1 H), 7,50 -7,32 (m, 7 H), 7,19 -7,09 (m, 2 H), 6,98 -6,89 (m, 1 H), 6,49 -6,51(m, 1 H), 6,14 (s, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 3,66 (m, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 0,97 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 527 (M+1).

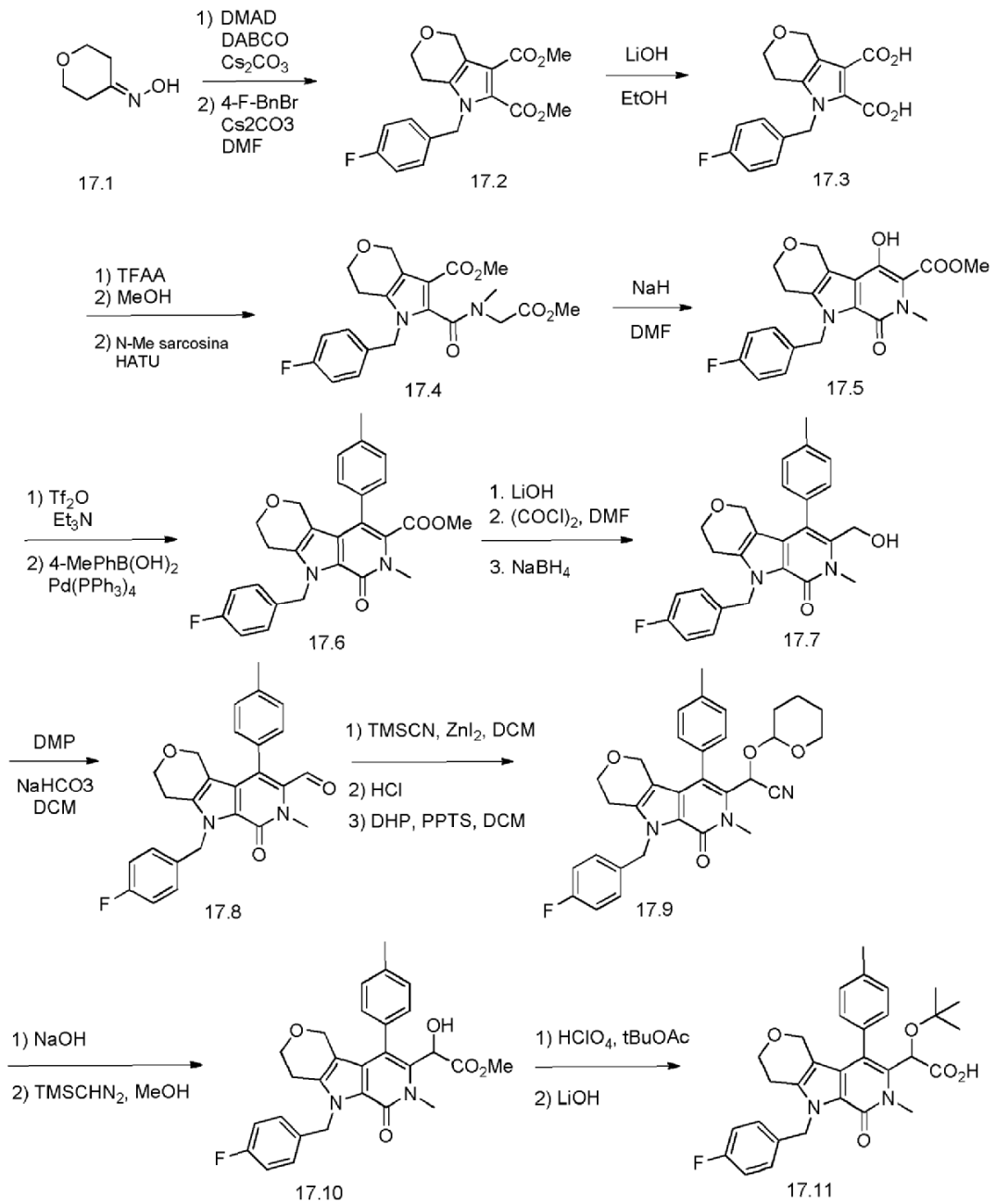
#### Ejemplo 57



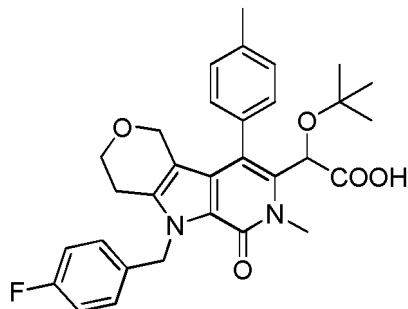
#### Ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético

El compuesto del título se fabricó de una manera similar a la del ejemplo 55 salvo que se utilizó yoduro de metilo en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,62 (s, 1 H), 7,48 -7,30 (m, 5 H), 6,97 -6,85 (m, 1 H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,29 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 0,94 (s, 9 H).

Esquema 17



Ejemplo 58

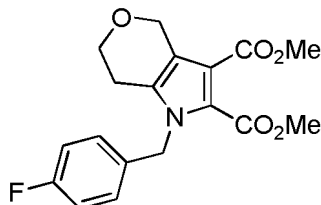


Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano

**[3',4':4,5]pirrol(2,3-c]piridin-8-il)acético**

## Etapa A

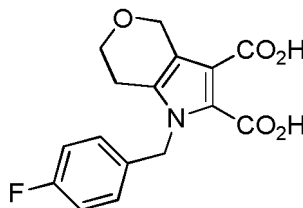
1-(4-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo



- 5 Una suspensión de oxima de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (7 g, 60,8 mmol), dicarboxilato de dimetilacetileno (9,72 ml, 79 mmol) y DABCO (2,046 g, 18,24 mmol) en tolueno (27,5 ml) se calentó a 165 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-100 %-hexanos) para proporcionar 1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (3,2 g, 13,38 mmol, rendimiento del 22,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. El residuo se disolvió en DMF (30 ml) y se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,29 g, 16,23 mmol) y bromuro de 4-fluorobencilo (2,023 ml, 16,23 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos; columna de 120 g) para proporcionar 1-(4-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (3,92 g, 11,29 mmol, rendimiento del 18,56 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 348 (M+1).

## 15 Etapa B

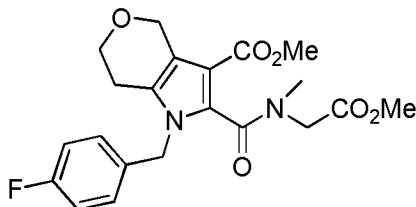
Ácido 1-(4-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxílico



- 20 Una suspensión de 1-(4-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (3,92 g, 11,29 mmol) y KOH (3,17 g, 56,4 mmol) en etanol (113 ml) se calentó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-(4-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxílico (3,1 g, 9,71 mmol, rendimiento del 86 %). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 320 (M+1).

## Etapa C

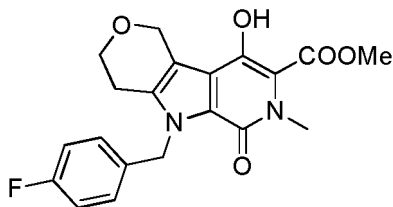
1-(4-fluorobencil)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-3-carboxilato de metilo



- 25
- 30 Una suspensión helada de ácido 1-(4-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2,3-dicarboxílico (3,1 g, 9,71 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se trató con TFAA (2,70 ml, 19,42 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se calentó a reflujo (baño a 90 °C). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-fluorobencil)-3-(metoxicarbonil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-2-carboxílico. El ácido en bruto se disolvió en DMF (25 ml) y se trató con metil éster HCl de N-metil sarcosina (2,033 g, 14,56 mmol), DIPEA (2,54 ml, 14,56 mmol) y HATU (4,43 g, 11,65 mmol). Después de 20 min, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos para proporcionar 1-(4-fluorobencil)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-3-carboxilato de metilo (3,2 g, 7,65 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 419 (M+1).

## Etapa D

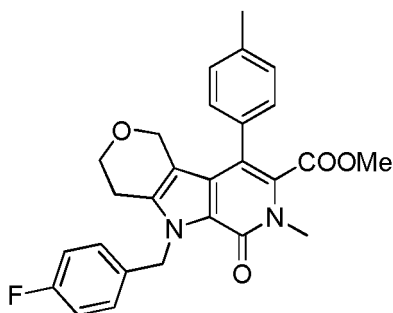
5-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-7-metil-6-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxilato de metilo



- 5 Una solución enfriada en hielo de 1-(4-fluorobencil)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-b]pirrol-3-carboxilato de metilo (3,2 g, 7,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (38,2 ml) se trató con NaH (0,398 g, 9,94 mmol). Después de 5 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 45 min, la mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-7-metil-6-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxilato de metilo (2,54 g, 6,57 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 387 (M+1).

## Etapa E

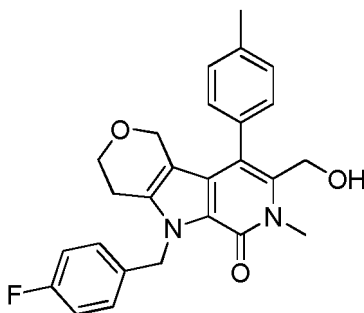
5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(*p*-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxilato de metilo



- 15 Una solución enfriada en hielo de 5-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-7-metil-6-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxilato de metilo (2,54 g, 6,57 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4,56 ml, 32,9 mmol) en DCM (40 ml) se trató con Tf<sub>2</sub>O (2,221 ml, 13,15 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (21,74 ml)/agua (4,35 ml), se trató con ácido 4-metilfenil borónico (1,251 g, 9,20 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,091 g, 19,72 mmol) y se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,759 g, 0,657 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre celite y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos) para proporcionar 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(*p*-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxilato de metilo (400 mg, 0,869 mmol, rendimiento del 13,21 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 7,17 (d, 6 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 2,64 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

## Etapa F

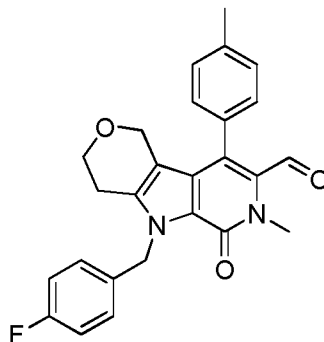
- 30 5-(4-fluorobencil)-8-(hidroximetil)-7-metil-9-(*p*-tolil)-3,4,5,7-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-6(1H)-ona



Una solución de 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxilato de metilo (0,4 g, 0,869 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2,77 ml)/metanol(2,77 ml) se trató con LiOH 2 M (3,04 ml, 6,08 mmol) y se calentó a reflujo (baño a 80 °C). Después de 18 h., la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 1 M. Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxílico en forma de un sólido de color beige. Una solución de ácido 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carboxílico en THF (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,110 ml, 1,303 mmol) y 1 gota de DMF. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar cloruro de 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carbonilo (375 mg, 0,807 mmol, rendimiento del 93 %). Una solución enfriada en hielo de cloruro de 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carbonilo (375 mg, 0,807 mmol, rendimiento del 93 %) en 1,2-DME (10 ml) se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,161 g, 4,34 mmol) y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h., la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (1 ml) y HCl 1 M (~20 ml). Se añadió EtOAc, se repartieron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar 5-(4-fluorobencil)-8-(hidroximetil)-7-metil-9-(p-tolil)-3,4,5,7-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-6(1H)-ona (333 mg, 0,770 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. El residuo se utilizó sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 433 (M+1).

## Etapa G

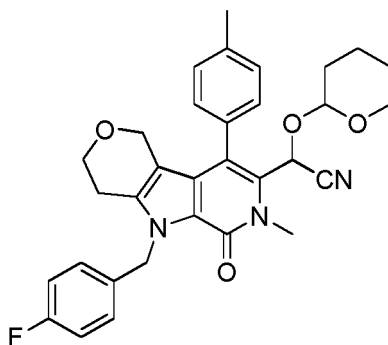
20 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carbaldehído



Una suspensión enfriada en hielo de 5-(4-fluorobencil)-8-(hidroximetil)-7-metil-9-(p-tolil)-3,4,5,7-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-6(1H)-ona (333 mg, 0,770 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (323 mg, 3,85 mmol) en diclorometano (DCM) (7.700 µl) se trató con DMP (653 mg, 1,540 mmol). Tras completarse la adición del DMP, se retiró el baño de enfriamiento. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó por la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió EtOAc y se repartieron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos para proporcionar 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carbaldehído (150 mg, 0,348 mmol, rendimiento del 45,3 %). CLEM (*m/z*) ES<sup>+</sup> = 431 (M+1).

30 Etapa H

2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)acetónitrilo

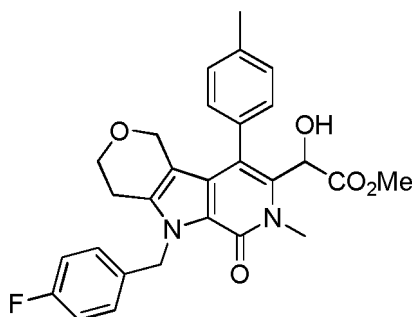


Una solución enfriada en hielo de 5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-carbaldehído (150 mg, 0,348 mmol) y yoduro de cinc (86 mg, 0,697 mmol) en diclorometano (DCM) (1783 µl) se trató con TMS-CN (909 µl, 3,48 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se añadió DCM y las fases se repartieron.

La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con HCl 1 M en 1,4-dioxano (697  $\mu\text{l}$ , 0,697 mmol). Después de 1 h., la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió después en DCM (3 ml) y se trató con DHP (96  $\mu\text{l}$ , 1,045 mmol) y PPTS (4,38 mg, 0,017 mmol). Después de 45min, se añadió Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) y la mezcla de reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. Se añadió EtOAc y se repartieron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos para proporcionar 2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo (170 mg, 0,314 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de una espuma de color amarillo. CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 542$  (M+1).

#### 10 Etapa I

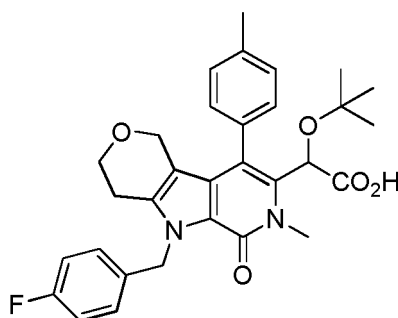
2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)-2-hidroxiacetato de metilo



Un vial de microondas de 6 ml se cargó con 2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo (170 mg, 0,314 mmol), etanol (5 ml) y NaOH al 20 % (2,54 ml, 14,60 mmol). El recipiente de reacción se calentó en un baño de aceite a 140 °C. Después de 18 h., la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl conc. hasta pH < 2. El residuo se suspendió en una mezcla de MeOH (2 ml) y Et<sub>2</sub>O (2 ml), se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con TMS diazometano (0,628 ml, 1,256 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-50 %-hexanos) para proporcionar 2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)-2-hidroxiacetato de metilo (26 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 16,89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM ( $m/z$ )  $\text{ES}^+ = 491$  (M+1).

#### Etapa J

Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)acético



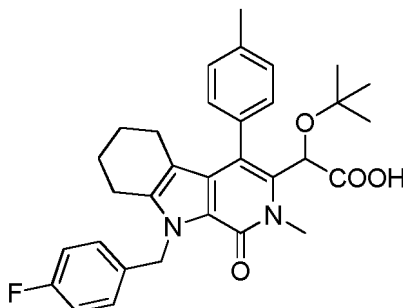
Una solución de 2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)-2-hidroxiacetato de metilo (26 mg, 0,053 mmol) se disolvió en acetato de *terc* butilo (618  $\mu\text{l}$ , 5,30 mmol), se enfrió a 0 °C y se trató con ácido perclórico (7,21  $\mu\text{l}$ , 0,053 mmol) y el recipiente de reacción se transfirió al refrigerador. Después de 72 h. (el fin de semana), la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,2 ml) y MeOH (0,2 ml), se trató con LiOH 2 M (133  $\mu\text{l}$ , 0,265 mmol) y se calentó a 50 °C. Después de 2 h., la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(p-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)acético (15 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 53,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 7,50$  -7,43 (m, 1 H), 7,17 (ninguno, 5 H), 7,03 -6,95 (m, 2 H), 5,95 -5,86 (m, 1 H), 5,77 -5,69 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,94 -3,86 (m, 1 H), 3,79 -3,70 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,60 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1 H),



2,70 -2,53 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,05 (s, 9 H). CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 533 (M+1).

#### Ejemplo 59

**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético**



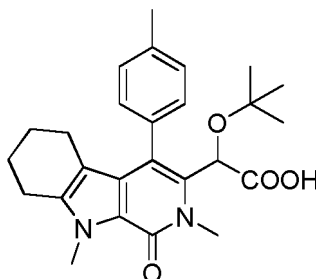
5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 58 salvo que se comenzó con ciclohexanona oxima en la etapa A y se utilizaron las etapas G - K del ejemplo 56. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) ppm 7,53 -7,48 (m, 1 H), 7,27 -7,21 (m, 3 H), 7,15 -7,09 (m, 2 H), 7,02 -6,95 (m, 2 H), 5,99 -5,91 (m, 1 H), 5,75 -5,67 (m, 1 H), 5,34 -5,31 (s, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,62 -2,52 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,00 -1,89 (m, 1 H), 1,84 -1,75 (m, 1 H), 1,67 -1,57 (m, 1 H), 1,56 -1,48 (m, 1 H), 1,38 -1,25 (m, 2 H), 1,05 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 531 (M+1).

10

#### Ejemplo 60

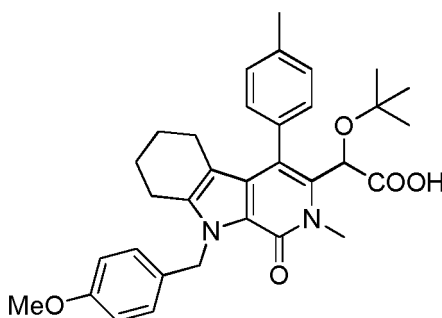
**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido(3,4-b]indol-3-il)acético**



15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la que se describe en el ejemplo 58 salvo que se comenzó con oxima de ciclohexanona y se utilizó yoduro de metilo en la etapa A. CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 438 (M+1).

#### Ejemplo 61

**Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxo-4-(p-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético**

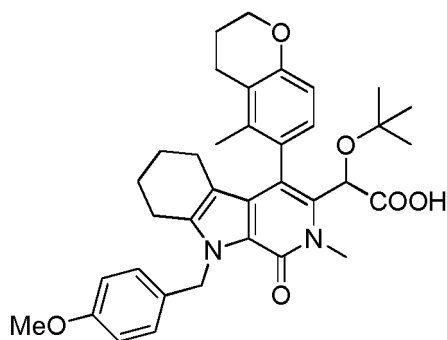


20

El compuesto del título se preparó de manera similar a la que se describe en el ejemplo 58 salvo que se comenzó con ciclohexanona oxima y se utilizó cloruro de p-metoxi bencilo en la etapa A. CLEM ( $m/z$ )  $ES^+$  = 544 (M+1).

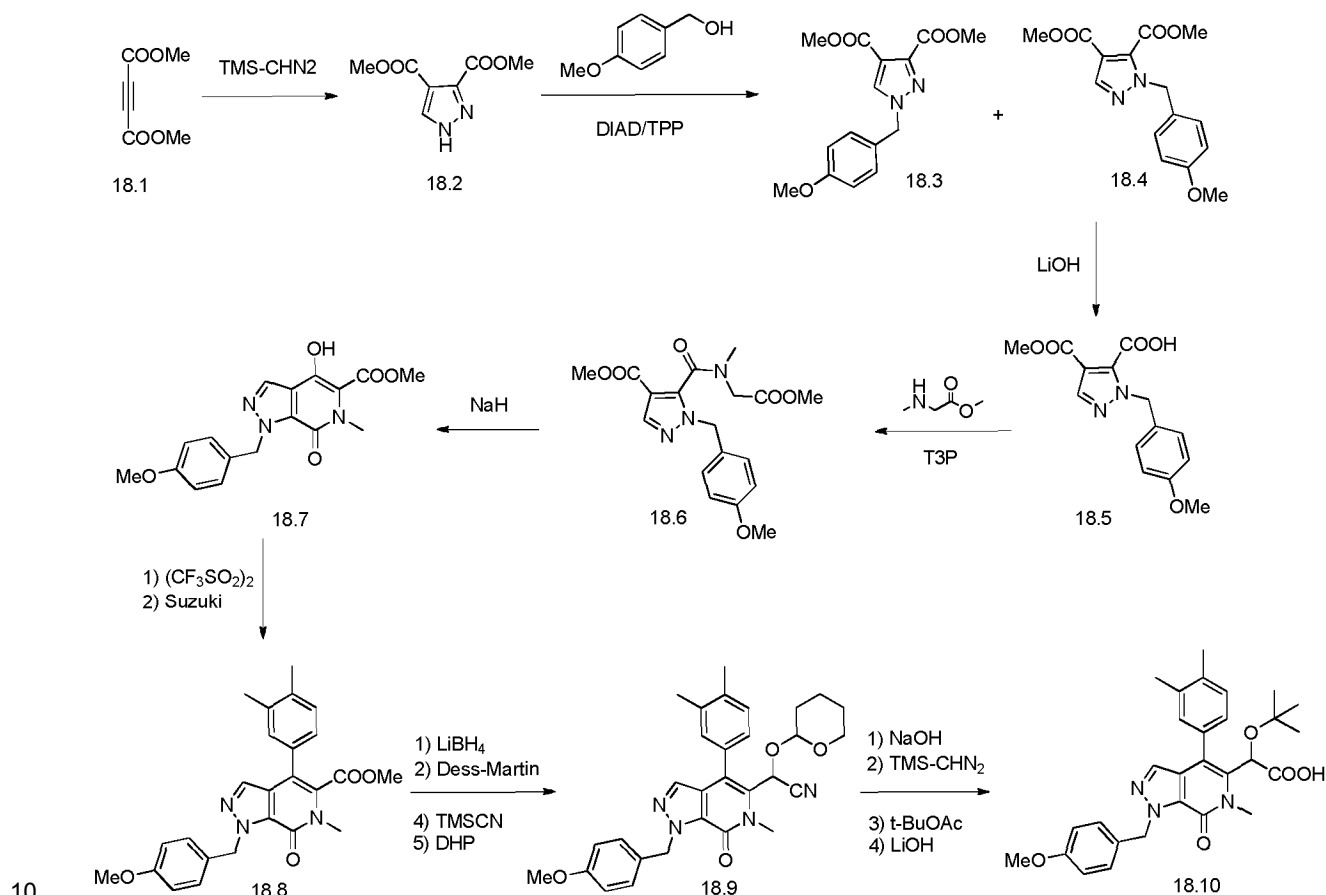
#### Ejemplo 62

25 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)acético**



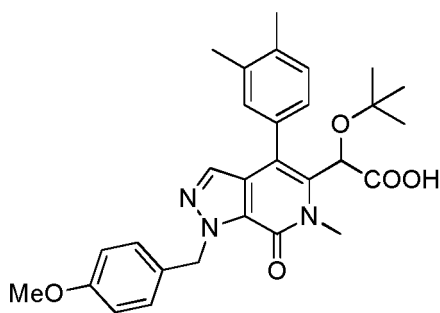
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 58 salvo que se comenzó con ciclohexanona oxima y cloruro de p-metoxibenilo en la etapa A y se utilizó 4,4,5-tetrametil-2-(5-metilcroman-6-il)-1,3,2-dioxaborolano en la etapa E. La homologación del éster se realizó de una manera similar a la de las etapas G-K del ejemplo 56. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,11 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2 H), 7,06 -6,99 (m, 1 H), 6,83 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2 H), 6,77 -6,66 (m, 1 H), 5,83 (s a, 1 H), 5,77 -5,64 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 4,20 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 2,74 -2,65 (m, 2 H), 2,57 -2,42 (m, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 1,74 -1,42 (m, 8 H), 1,19 (s, 9 H);

## Esquema 18

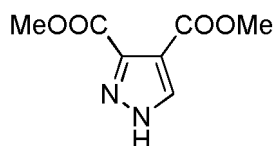


## Ejemplo 63

ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético

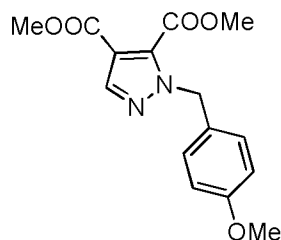


## Etapa A

*1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dimetilo*

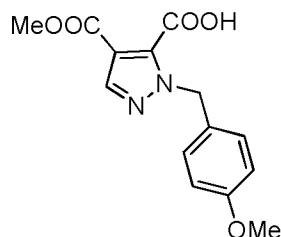
- 5 A una solución de acetilendicarboxilato de dimetilo (1,73 ml, 14,07 mmol) en THF (65 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TMS-diazometano (7,74 ml, 15,48 mmol, 2 M/hexanos) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de 18 h., se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml) hasta que se detuvo el burbujeo y se agitó a temperatura ambiente continuamente durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (2,9 g, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,95 (s, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H); ES-CLEM: 184,9 (M+1).
- 10

## Etapa B

*1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo*

- 15 A una solución de 1 H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dimetilo (2,5 g, 13,6 mmol) en THF (100 ml) se le añadió alcohol 4-metoxibencilico (1,78 ml, 14,2 mmol) y trifenilfosfina 3,74 g, 14,2 mmol) seguido de adición gota a gota de DIAD (2,8 ml, 14,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 32 %) y el isómero 1{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de dimetilo (1,3 g, 29%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,4 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); ES-CLEM: 305,28 (M+1).
- 20

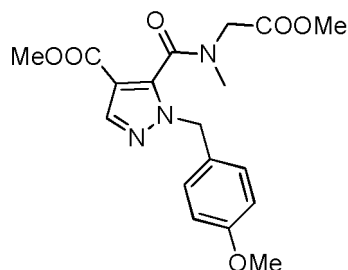
## Etapa C

*Ácido 1-(4-metoxibencil)-4-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-carboxílico*

- 25 A una solución agitada de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (1,45 g, 4,8 mmol) en THF (30

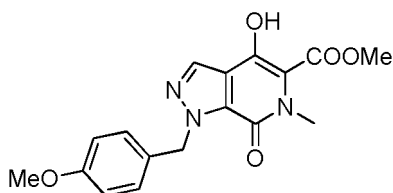
ml)/MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió una solución de LiOH (0,27 g, 6,34 mmol) en agua (2 ml) en cuatro porciones iguales durante 2 h. Después de 30 min a 0 °C, se añadió ácido acético hasta pH 3 y la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) utilizado como producto en bruto en la siguiente etapa.

## Etapa D

5 *5-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo*

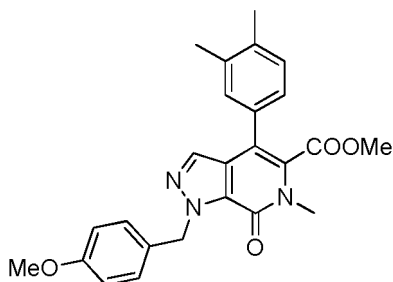
A una solución de ácido 1-(4-metoxibencil)-4-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-carboxílico en bruto obtenida en el experimento anterior (1,3 g) en DMF (20 ml) se le añadió clorhidrato de metil éster de sarcosina (1,26 g, 9,0 mmol) y DIPEA (3,8 ml, 21,8 mmol) seguido de adición gota a gota de T3P (5,73 g, 9 mmol, 50 % en peso/EtOAc) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-80% para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 60%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 3H), 5,05-5,15 (m, 2H), 4,5 (d, 1 H), 4,2 (d, 2H), 3,7 (s, 6H), 3,4 (s, 3H), 2,8 (s, 3H); ES-CLEM: 376,13 (M+1).

## 15 Etapa E

*4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo*

A una solución de 5-((2-metoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,93 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (0,12 g, 2,85 mmol, 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 50 min. Se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl saturado/agua y se agitó a temperatura ambiente continuamente durante 50 min. El sólido se filtró, se disolvió en diclorometano y el filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 60%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,2 (s, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 7,22 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,8 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); ES-CLEM: 344 (M+1).

## 25 Etapa F

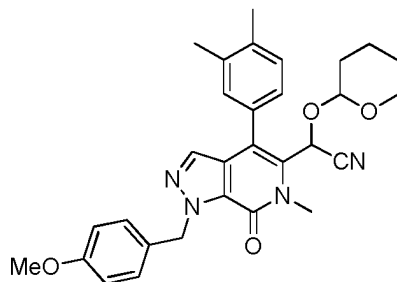
*4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo*

A una solución de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo (585 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió TEA (0,48 ml, 3,4 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió anhídrido triflico (0,32 ml, 1,87 mmol) gota a gota. Después de 1 h, la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado/agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. A una solución de triflato en bruto en 1,4-dioxano (14 ml) se le añadió ácido (3,4-dimetilfenil)borónico (0,33 g, 2,2 mmol), tetrakis

paladio (0,19 g, 0,17 mmol) y una solución de carbonato de sodio (0,54 g, 5,05 mmol) en agua (3,5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-30 % para proporcionar el compuesto del título (645 mg, 84%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (d, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,85 (d, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ES-CLEM: 432,24 (M+1).

## Etapa G

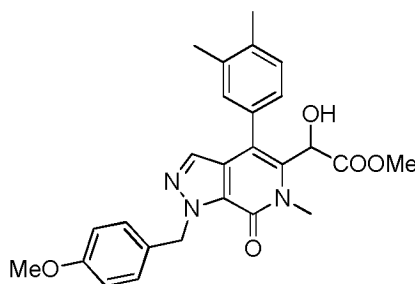
*2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo*



A una solución de 4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo (640 mg, 1,49 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M /THF (3,7 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 24 h. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico 1 M y se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-100 % para proporcionar el correspondiente intermedio de alcohol (430 mg, 70 %); ES-CLEM: 404,24 (M+1). Este intermedio se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (491 mg, 1,16 mmol) en dos porciones. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con tiosulfato de sodio saturado/agua y bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el correspondiente intermedio aldehído (341 mg, 79%); ES-CLEM: 402,15 (M+1). Una porción de este intermedio (236 mg, 0,6 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml) y se añadió yoduro de cinc seguido de adición gota a gota de TMSCN (0,24 ml, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el correspondiente intermedio de cianohidrina protegido con sililo (300 mg, 99 %). Este intermedio se disolvió en MeOH (3 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol) y después de agitar durante 5 min la mezcla se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadieron DHP (0,15 ml, 1,65 mmol) y PPTS (14 mg, 0,055 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-30 % para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,4-7,5 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 6,95-7,05 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,6 (d, 1 H), 4,6 (s, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,2-3,5 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,4-1,8 (m, 6H); ES-CLEM: 513,27 (M+1).

## Etapa H

*2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo*

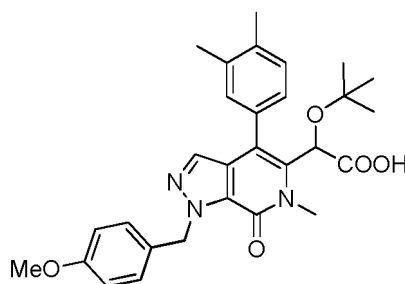


Una mezcla de 2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo 267 mg, 0,52 mmol), hidróxido de sodio al 20 % /agua (5,0 g, 25 mmol) y EtOH (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 140 °C durante 18 h. La mezcla se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió PTS (80 mg, 0,421 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente

la mezcla se trató con TMS-diazometano (3 ml, 6 mmol, 2 M/hexanos) y se agitó continuamente durante 1,5 h. Se añadió ácido acético hasta que se detuvo el burbujeo y la mezcla se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 72%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,4-7,5 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,35 (d, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); ES-CLEM: 462,22 (M+1).

Etapa I

Ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(3,4-dimetilfenil))-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético

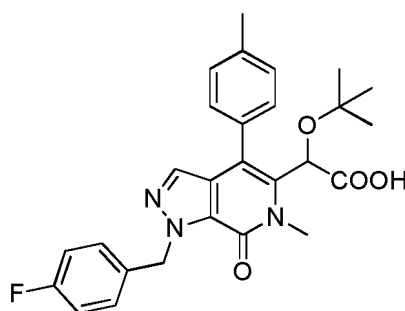


A una solución de 2-(4-(3,4-dimetilfenil))-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de metilo (170 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (2,5 ml) y acetato de *t*-butilo (2,5 ml) se le añadió ácido perclórico (0,23 ml, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-50 % para proporcionar el intermedio de éster de *t*-butilo (49 mg, 35%); ES-CLEM: 518,24 (M+1). Este intermedio se disolvió en THF (1 ml)/MeOH (0,5 ml) y se añadieron LiOH monohidrato (8 mg, 0,19 mmol) y agua (0,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió ácido acético (0,1 ml) y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa en una columna C<sub>18</sub> utilizando MeCN/agua al 10-90 % que contenía TFA al 0,05 % para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 72%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,43 (d, 1 H), 7,18-7,40 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 5,95 (dd, 2H), 5,4 (d, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,93 (s, 9H); ES-CLEM: 504,29 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al esquema 18 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 63.

#### Ejemplo 64

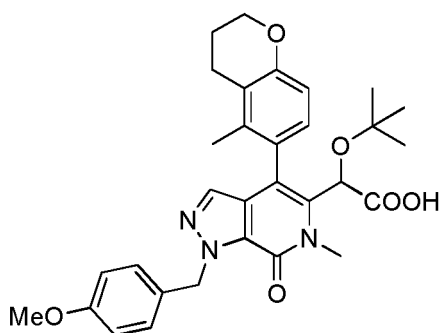
Ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(1-(4-fluorobencil))-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético



RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,45-7,50 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,0 (t, 2H), 5,8 (s, 2H), 5,3 (s, 1 H), 3,7 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 0,84 (s, 9H); ES-CLEM: 478,30 (M+1).

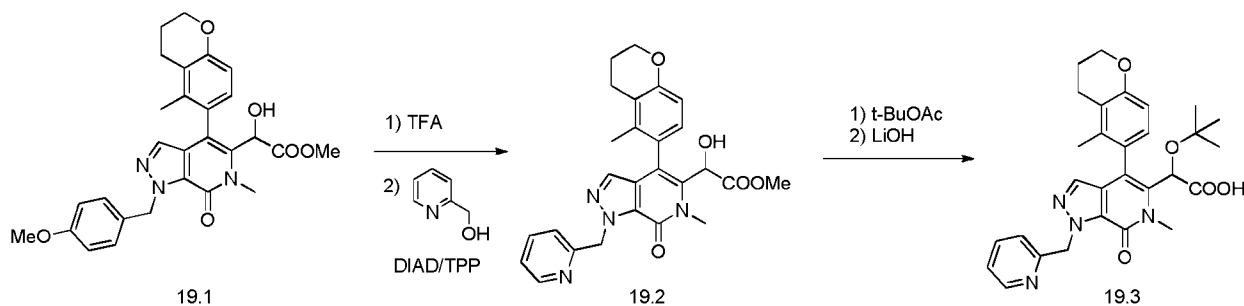
#### Ejemplo 65

Ácido 2-(*terc-butoxi*)-2-(1-(4-metoxibencil))-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético



La RMN de protones de este compuesto mostró la presencia de cuatro posibles isómeros y se proporcionan señales de los isómeros más destacados. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,25-7,30 (m, 3H), 7,18-7,20 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,70-6,76 (m, 1H), 5,85 (dd, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 0,98 (s, 9H); ES-CLEM: 546,27 (M+1).

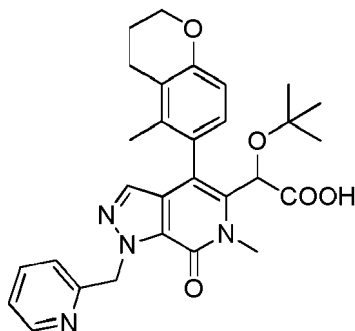
## Esquema 19



El intermedio 19.1 se preparó de acuerdo con el esquema 18 siguiendo los procedimientos descritos en las etapas A-H para el ejemplo 63. Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio 19.1 de acuerdo con el esquema 19.

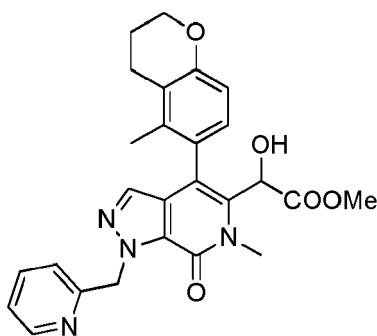
## Ejemplo 66

**2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético**



15 Etapa A

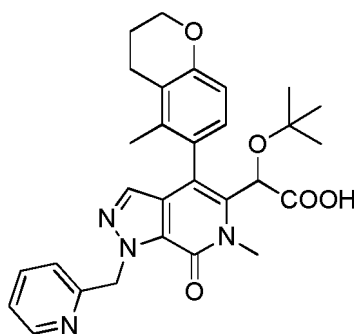
2-hidroxi-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acetato de metilo



Una solución de 2-hidroxi-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acetato de metilo (100 mg, 0,2 mmol) en TFA (1 ml)/diclorometano (1 ml) se agitó a 55 °C durante 6 h y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml) y a esta solución se le añadieron trifenilfosfina (103 mg, 0,4 mmol) y piridin-2-ilmetanol (43 mg, 0,4 mmol) seguido de DIAD (0,076 ml, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró y se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/hexanos al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 68%). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,6 s (1 H), 6,8-7,8 (m, 5H), 6,7 (d, 1 H), 6,2-6,4 (m, 2H), 5,3 (s, 1 H), 4.3 (s ancho, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 2.7 (s ancho, 2H), 2,0 (s, 3H), 1.7 (s ancho, 2H); ES-CLEM: 475,2 (M+1).

#### Etapa B

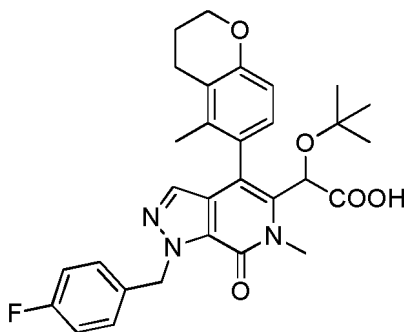
*2-(terc-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético*



Este compuesto se preparó a partir de 2-hidroxi-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acetato de metilo siguiendo los procedimientos descritos para el ejemplo 63. La RMN de protones de este compuesto mostró la presencia de cuatro posibles isómeros y se proporcionan señales de los isómeros más destacados. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,6 (d, 1 H), 8,02 (t, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,4 (s, 1 H), 7.37 (s ancho, 1 H), 7,22 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,1-6,2 (m, 2H), 5,4 (s, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,0 (s, 9H); ES-CLEM: 517,26 (M+1).

#### Ejemplo 67

*Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)acético*



Este compuesto se preparó de acuerdo con el esquema 19 siguiendo los procedimientos descritos en las etapas A-B del ejemplo 65. La RMN de protones de este compuesto mostró la presencia de cuatro posibles isómeros y se



proporcionan señales de los isómeros más destacados. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,3-7,4 (m, 2H), 7,25 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 1 H), 5,9 (dd, 2H), 5,3 (s, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). ES-CLEM: 534,25 (M+1).

### Administración y Formulación

- 5 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, se entiende que la palabra "o", en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo" se refiere a un compuesto o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativa) o a un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

10 Tal 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 invención. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

15 Pueden prepararse sales de ácido farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención a partir de los siguientes ácidos, incluyendo, sin limitación, 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-hidroxibenzoico, nicotínico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, fosfórico, fosfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, β-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 sin limitación, 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 con sus valencias habituales. Las sales básicas ejemplares incluyen de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Otras sales básicas ejemplares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Otros ejemplos más de sales básicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcóxidos, que incluyen NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH y t-butóxido potásico.

25 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'-dibenciletildiamina, 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'-dibenciletildiamina, 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.

30 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 pueden sintetizarse a partir de compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, tales 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, 17<sup>o</sup> ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418) cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia únicamente en lo referente a las listas de sales adecuadas.

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, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. En los casos donde un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueno o un grupo cicloalquilo, son posibles los isómeros *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 todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran 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.

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).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en caso de que el compuesto de la invención contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica 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.

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).]

La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados isotópicamente de la invención en los que uno o más átomos se hayan reemplazado por átomos que tengan 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.

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

Determinados compuestos de la invención marcados isotópicamente, 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 <sup>3</sup>H y carbono-14, es decir <sup>14</sup>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 <sup>2</sup>H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosis reducidos y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo sin marcar empleado previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como profármacos. Por lo tanto, determinados derivados de los compuestos de la invención que pueden tener por sí mismos poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran dentro o al organismo, convertirse en compuestos de la

invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como 'profármacos'.

5 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, por vía oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. En algunas realizaciones, se usa la administración oral o parenteral.

10 Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas 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 una administración prolongada y/o programada 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.

15 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 magnésico, 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 procedimientos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

20 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 similares; 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, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) en una cápsula de gelatina.

30 Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararse 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, en forma de 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 de principio activo del 0,01% al 10% en solución y serán mayores en caso de que la composición sea un sólido que posteriormente se diluya en los porcentajes anteriores. En determinadas realizaciones, la composición comprenderá de aproximadamente el 0,2 al 2% del agente activo en solución.

35 Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden administrarse al tracto respiratorio en forma de un aerosol o solución para un nebulizador o en forma de un polvo microfino para insulfación, 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.

40 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.

45 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 en forma de composiciones farmacéuticas mediante una cualquiera de las siguientes rutas: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, 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 afección 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 adecuada. 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 de los Estados Unidos 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, ayudan en la administración 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 magnésico, estearato sódico, monoesterato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada deshidratada 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, solución salina, 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, 18ª 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.

Los siguientes ejemplos sirven para describir en más detalle el modo para producir y usar la invención anteriormente descrita.

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

### Ejemplo 68

#### 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 procedimiento descrito anteriormente (Hazen y col., 2007, La actividad antiviral *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 Cell Titer Glo (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 Cell Titer Glo™ (Promega, Madison, Wis). Las CI<sub>50</sub>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.

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:

- Y<sup>2</sup> = y mínima
- n = factor de pendiente
- V<sub>max</sub> = y máxima
- x = concentración de 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<sub>50</sub> listados en la Tabla 3.

Cuando se ensayaron en modelos biológicos *in vitro*, se encontraron determinados compuestos de la Tabla 1 que tenían los valores de CI<sub>50</sub> listados en la Tabla 3.

**Tabla 3**

Número de compuesto (de la tabla 1)	Ensayo VIH de MT4 CI <sub>50</sub> (µM)
1	0,22
2	0,16
3	0,46
4	1,55
5	5,00
6	0,14
7	1,00
8	0,13
9	1,25
10	3,00
11	0,31
12	3,25
13	0,40
14	0,75

30

## ES 2 632 443 T3

(continuación)

<b>Número de compuesto (de la tabla 1)</b>	<b>Ensayo VIH de MT4 CI50 (<math>\mu\text{M}</math>)</b>
15	1,62
16	1,80
17	1,20
18	50,00
19	0,08
20	0,16
21	2,70
22	8,70
23	1,50
24	0,04
25	0,22
26	2,25
27	3,85
28	0,08
29	0,17
30	1,10
31	0,11
32	0,08
33	0,21
34	0,77
35	1,00
36	0,06
37	0,67
38	0,07
39	1,36
40	0,50
41	0,01
42	0,54
43	1,10
44	0,05
45	0,08
46	0,09
47	0,04
48	0,03
49	0,04
50	0,23

(continuación)

Número de compuesto (de la tabla 1)	Ensayo VIH de MT4 CI50 (µM)
51	0,10
52	0,35
53	0,01
54	0,10
55	0,13
56	0,74
57	0,08
58	0,75
59	0,28
60	0,05
61	0,10
62	0,05
63	1,20
64	0,18
65	0,41
66	1,36
67	0,08

**Ejemplos de Formulación**

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

**Ejemplo 69**

**5 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 70**

**Formulación en cápsula**

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

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

**10 Ejemplo 71**

**Formulación en suspensión**

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
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 72**

**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 73**

**Formulación de supositorio**

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 mg
Witepsol® H-15	balance



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-((2-hidroxi-4-metilfenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-(1-feniletil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido 2-(1-bencil-3-bromo-4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)sulfonil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 30 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(2-hidroxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético, ácido 2-(1-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-  
 35 butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-(4-boronobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-carbamoilbencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 40 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-1-(4-((trifluorometil)tio)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-1-(tiofen-2-ilmetil)-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3,4-difluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-1-(3,4,5-trifluorobencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 55 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-metoxifenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 60 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(1-bencil-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1,6-dimetil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,

- ácido (S)(M)-2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 5 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2-metoxietil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-clorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 10 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-(4-nitrobencil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 15 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(2,5-difluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 20 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(ciclohexilmetil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 25 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)acético,  
 ácido *terc*-butoxi-[2-metil-4-(5-metil-croman-6-il)-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-3-il]-acético,  
 30 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,9-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(5-(4-fluorobencil)-7-metil-6-oxo-9-(*p*-tolil)-1,3,4,5,6,7-hexahidropirano[3',4':4,5]pirrol[2,3-c]piridin-8-il)acético,  
 35 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(2,9-dimetil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 40 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(9-(4-metoxibencil)-2-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-1-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-3-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-metoxibencil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-7-oxo-4-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 45 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 50 ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-(5-metilcroman-6-il)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazol[3,4-*c*]piridin-5-il)acético,  
 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Uso de un compuesto o una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un ser humano.

55 3. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un mamífero que está mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus *retrovirus* que comprende administrar dicho compuesto a un mamífero que haya sido diagnosticado de dicha infección vírica o que se encuentre en riesgo de desarrollar dicha infección vírica.

60 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho virus es un virus VIH.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos contra un virus VIH.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho agente activo contra el virus VIH se selecciona de inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa; inhibidores no nucleótidos 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.