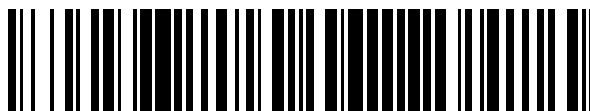


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 437**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 471/14** (2006.01)  
**C07D 491/10** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2013 PCT/IB2013/001501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2013 E 13744796 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2877468**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para tratar el VIH**

30 Prioridad:

**12.07.2012 US 201261670800 P**  
**15.07.2012 US 201261671787 P**  
**22.01.2013 US 201361755047 P**  
**14.02.2013 US 201361764716 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DE LA ROSA, MARTHA ALICIA;**  
**JOHNS, BRIAN, ALVIN;**  
**KAZMIERSKI, WIESLAW, MIECZYSLAW;**  
**SAMANO, VICENTE;**  
**SUWANDI, LITA;**  
**TEMELKOFF, DAVID;**  
**VELTHUISEN, EMILE y**  
**WEATHERHEAD, JASON, GORDON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 647 437 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 y procedimientos para tratar el VIH

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) conduce a la contracción de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH sigue aumentando, y actualmente más de veinticinco millones de personas en todo el mundo padecen el virus. Actualmente, la supresión a largo plazo de la replicación vírica con fármacos antiretrovíricos es la única opción para el tratamiento de infección por VIH-1. De hecho, la U.S. Food and Drug Administration ha aprobado veinticinco medicamentos en más de seis clases diferentes de inhibidores, que se ha demostrado que aumentan en gran medida la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, aún se requieren terapias adicionales debido a las interacciones medicamentosas indeseables; interacciones fármaco-alimento; no adherencia a la terapia; y resistencia a los medicamentos debido a la mutación de la diana enzimática.

15 Actualmente, casi todos los pacientes positivos para VIH son tratados con regímenes terapéuticos de combinaciones de medicamentos antirretrovirales denominados terapia antirretrovírica altamente activa ("HAART"). Sin embargo, las terapias HAART, con frecuencia, son complejas ya que se debe administrar una combinación de fármacos diferentes al paciente a menudo con el fin de evitar la emergencia rápida de variantes de VIH-1 resistentes a fármacos. A pesar del impacto positivo de HAART sobre la supervivencia del paciente, todavía puede darse la resistencia a fármacos. La emergencia de aislados de VIH-1 resistente a múltiples fármacos (MDR) tiene serias consecuencias clínicas y se debe evitar con un nuevo régimen de fármacos, conocido como terapia de rescate.

20 Las recomendaciones actuales sugieren que la terapia de rescate incluya al menos dos, y preferentemente tres, fármacos completamente activos. Normalmente, las terapias de primera línea combinan de tres a cuatro fármacos destinados a enzimas víricas de transcriptasa inversa y proteasa. Una opción de la terapia de rescate consiste en administrar combinaciones diferentes de fármacos a partir de la misma clase mecanística que permanece activa frente a los aislados resistentes. Sin embargo, las opciones para este enfoque son con frecuencia limitadas, ya que las mutaciones resistentes con frecuencia confieren una amplia resistencia cruzada frente a diferentes fármacos en la misma clase. Las estrategias terapéuticas alternativas han llegado a estar disponibles con el desarrollo de inhibidores de fusión, de entrada e integrasa. Sin embargo, la resistencia a las tres clases de fármacos ya se ha presentado tanto en el laboratorio como en pacientes. El tratamiento sostenido satisfactorio de pacientes infectados con VIH-1 con fármacos antiretrovíricos, por lo tanto, requiere el desarrollo continuado de fármacos nuevos y mejorados con nuevas dianas y mecanismos de acción.

25 Por ejemplo, durante la última década se ha informado que los inhibidores del VIH se dirigen a la interacción proteína-proteína entre la integrasa de VIH-1 y el factor de crecimiento derivado del epitelio de lente/p75 ("LEDGF"). LEDGF es un cofactor transcripcional celular de la integrasa del VIH-1 que promueve la integración viral del ADNc vírico transcrito inverso en el genoma de la célula huésped mediante la unión del complejo de preintegración a la cromatina. Debido a su papel crucial en las primeras etapas de la replicación del VIH, la interacción entre LEDGF e integrasa representa otro objetivo atractivo para la terapia farmacológica del VIH.

30 El documento WO2012/019003 describe derivados de indol y azaindoloacetilpiperazinamida sustituidos, y su uso en el tratamiento del VIH y el sida.

**Sumario de la invención**

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que es:

45 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 50 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]piridin-4-il)-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-(piridin-3-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 55 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,

- ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 5 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 10 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 15 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético, o  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

La divulgación también proporciona intermedios sintéticos, procedimientos para preparar los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, y composiciones de los mismos y para sus usos terapéuticos.

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

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

En otro aspecto más, una realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del avance de la infección por VIH en un sujeto en riesgo de infección con VIH. Estas y otras realizaciones se describen adicionalmente en el siguiente texto.

### **Descripción detallada de realizaciones representativas**

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

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

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

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, e incluye un sistema anular sencillo (por ejemplo, imidazolilo) y sistemas anulares múltiples (por ejemplo, benzoimidazol-2-ilo y benzoimidazol-6-ilo). Para sistemas anulares múltiples, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay al menos un heteroátomo en el anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo). En algunas

realizaciones, el átomo (o los átomos) del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido ( $N \rightarrow O$ ), sulfinilo o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, entre otras, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftilpiridilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, dihidroindolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quianazolilo, quinoxalilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazínilo, fenoxazinilo, fenotiazínilo, y ftalimidilo.

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

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como  $N(O)$   $\{N^+-O\}$  y azufre, tal como  $S(O)$  y  $S(O)_2$ , y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

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

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

"Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refieren a esos compuestos, como se ha definido anteriormente, que se unen 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 administración a humanos en cantidades de traza. Los disolventes apropiados incluyen agua.

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

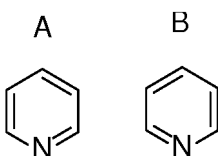
El término "atropisómero" se refiere a un estereoisómeros que es el resultado de un eje de asimetría. Esto puede ser el resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo en el que la barrera rotacional es suficientemente elevada para permitir la diferenciación de las especies isoméricas hasta e incluyendo aislamiento completo de las especies estables de enantiómero o diastereómero no interconvertibles. Un experto en la técnica reconocerá que tras instalación de un  $R^x$  no simétrico en el núcleo, la formación de atropisómeros resulta posible. Además, una vez que se ha instalado el segundo centro quiral en una molécula concreta que contiene un atropisómero, los dos elementos quirales juntos pueden crear especies estereoquímicas enantioméricas y diastereoméricas. Dependiendo de la sustitución alrededor del eje  $C_x$ , la interconversión de los atropisómeros puede o no ser posible y puede depender de la temperatura. En algunos casos, los atropisómeros pueden interconvertirse de forma rápida a temperatura ambiente y no se resuelven en condiciones ambientales. Otras situaciones pueden permitir la resolución y aislamiento pero puede tener lugar la interconversión durante un período de segundos a horas o incluso días o meses de manera que la pureza se degrada de forma medibles con el tiempo. Otras especies pueden estar completamente restringidas a partir de la interconversión a temperaturas ambientales y/o elevadas de manera que la resolución y el aislamiento son posibles y dan lugar a especies estables. Cuando se conocían, los atropisómeros resueltos se nombraron usando nomenclatura helicoidal. Para su designación, únicamente se consideran los dos ligandos de prioridad más alta delante y detrás del eje. Cuando el turno de prioridad desde el ligando frontal 1 hasta el ligando trasero 1 es en el sentido horario, la configuración es P, si es en sentido antihorario es M.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos ya conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetraalquilamonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. Las sales adecuadas incluyen las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

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

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) evitar que la enfermedad aparezca en un paciente que tiene predisposición o que no muestre síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad.

- 5 Cuando se dibujan compuestos específicos que tienen anillos aromáticos, tales como anillos de arilo o heteroarilo, entonces uno de los expertos en la técnica entenderá que la ubicación aromática particular de cualquier doble enlace es una combinación de posiciones equivalentes, incluso si se dibujan en diferentes ubicaciones de compuesto a compuesto. Por ejemplo, en los dos anillos de piridina (A y B) a continuación, los dobles enlaces se dibujan en diferentes ubicaciones, sin embargo, se sabe que tienen la misma estructura y compuesto:



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

- ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 15 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]piridin-4-il]-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(piridin-3-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 20 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 25 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 30 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético, y  
 35 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 40 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención, o Tabla 1, en el que el compuesto está en forma de una sal.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención, o Tabla 1, en el que el compuesto está en forma de una sal del ácido trifluoroacético.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención, o Tabla 1, en el que hay un compuesto o sal del mismo para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un ser humano.

- 45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o Tabla 1, en el que el compuesto está en forma de una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

- De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención o Tabla 1, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte, por un virus en la familia de virus *retrovirus*.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención, o Tabla 1, para su uso en la prevención y el tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte,

por un virus en la familia de virus *retrovirus*, en el que dicho virus es un virus del VIH.

De acuerdo con otra realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de la invención o Tabla 1, y uno o más agentes activos contra un virus del VIH, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte, por un virus en la familia de virus *retrovirus*, en el que dicho virus es un virus del VIH.

De acuerdo con otra realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de la invención o Tabla 1, y uno o más agentes activos contra un virus del VIH, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte, por un virus en la familia de virus *retrovirus*, en el que dicho virus es un virus del VIH y dicho agente activo contra el virus del VIH se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleotídicos; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleotídicos; inhibidores de proteasa; inhibidores de entrada, unión y fusión; inhibidores de integrasa; inhibidores de la maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.

Dichos compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas. La invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis y trans, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), atropisómeros (P) y (M), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas enantiomérica o diastereoméricamente, como dentro del ámbito de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, y sus formas racémicas pretenden estar incluidas en la presente invención.

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

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, en el que el compuesto o sal del compuesto se usa 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.

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 en solitario o junto con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención y cualquier otro agente farmacéuticamente activo pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede tener lugar simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y las programaciones de administración relativas, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención y sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con otros agentes de tratamiento pueden estar en combinación por administración de forma concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado en una forma secuencial en la que un agente de tratamiento se administra primero y el otro después, o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente. Las cantidades del compuesto o compuestos de la presente invención, o sales de los mismos, y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y las programaciones de administración relativas, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

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

Los ejemplos de dichos agentes incluyen:

Inhibidores de transcriptasa inversa nucleotídicos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina,

abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares;

Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleotídicos (incluyendo un agente que tiene actividad de antioxidación tal como immunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz,

5 capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares;

Inhibidores de proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares;

Inhibidores de entrada, unión y fusión tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix y agentes similares;

10 Inhibidores de integrasa tales como raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744 y agentes similares;

Inhibidores de la maduración tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; y

Inhibidores de CXCR4 y/o CCR5 tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449, así como los desvelados 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.

15 El ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes del VIH no se limita a los mencionados anteriormente, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del VIH. Tal como se observa, en tales combinaciones, los compuestos de la presente invención y otros agentes del VIH pueden administrarse de forma separada o en de forma conjunta. Además, un agente puede ser anterior, simultáneo o posterior a la administración de otro agente (o agentes).

20 La presente invención se puede usar junto con uno o más agentes útiles como potenciadores farmacéuticos, así como también con o sin compuestos adicionales para la prevención o tratamiento de VIH. Los ejemplos de dichos potenciadores farmacológicos (o refuerzos farmacológicos) incluyen, aunque no de forma limitativa, ritonavir, GS-9350, y SPI-452.

25 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-oico, 5-tiazolilmetil éster, [5S-(5S\*,8R\*,10R\*,11R\*)] y está disponible en Abbott Laboratories de Abbott park, Illinois, como Norvir. Ritonavir es un inhibidor de proteasa de VIH indicado con otros agente antiretrovíricos para el tratamiento de infección por VIH. Ritonavir también inhibe el metabolismo del fármaco mediado por P450, así como también el sistema de transporte celular de P-glicoproteína (Pgp), dando lugar de este modo a concentraciones mayores de compuesto activo en el organismo.

30 GS-9350 es un compuesto que se está desarrollando por Gilead Sciences de Foster City California como un potenciador farmacológico.

SPI-452 es un compuesto que se está desarrollando por Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Mariland, como un potenciador farmacológico.

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

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

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

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean junto con las entidades químicas descritas en el

presente documento, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica.

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 mediada, al menos en parte, por un virus en la familia de virus *retrovirus*.

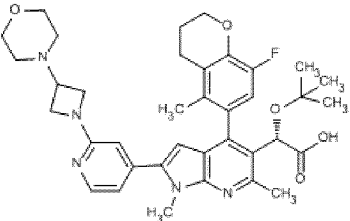
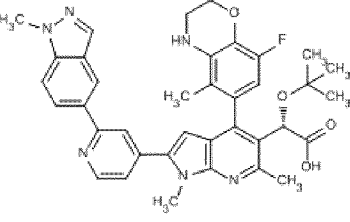
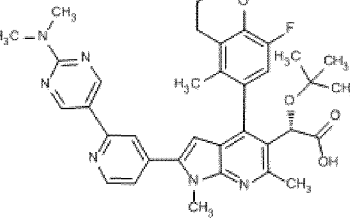
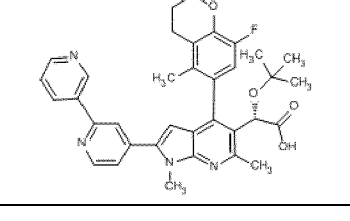
- 5 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte, por un virus en la familia de virus *retrovirus*, en el que dicho virus es un virus del VIH.

10 En otra realización de la divulgación, se proporciona un compuesto de la invención y uno o más agentes activos contra un virus del VIH, para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte, por un virus en la familia de virus *retrovirus*.

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

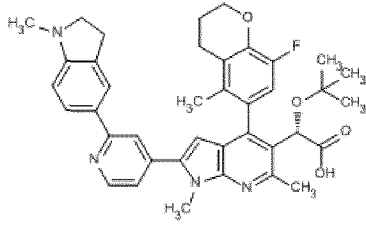
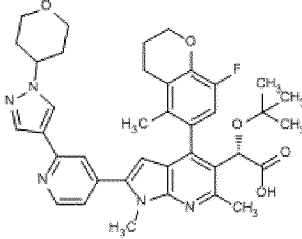
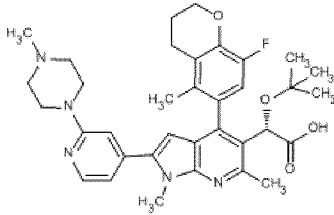
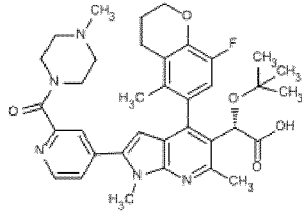
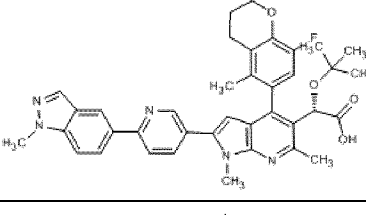
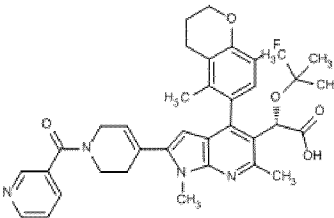
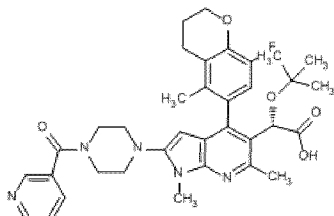
En realizaciones adicionales, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se elige entre los compuestos expuestos en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

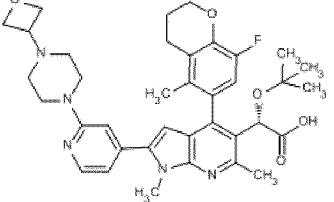
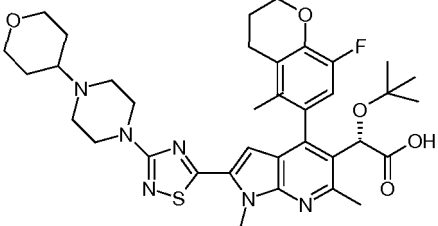
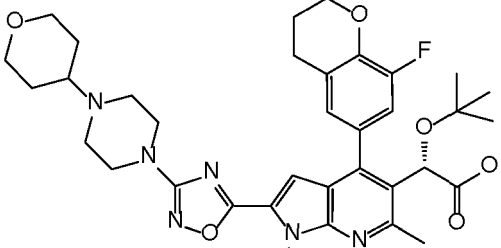
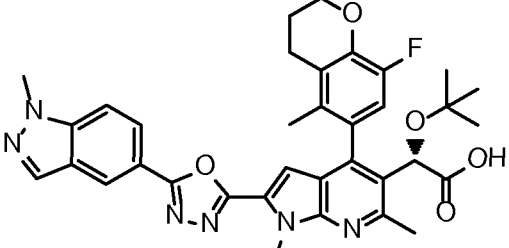
Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
1		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
2		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
3		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-[2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]piridin-4-il)-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
4		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-(piridin-3-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético



(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
5		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
6		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
7		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
8		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
9		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
10		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético
11		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético

(continuación)

Compuesto n.º Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
12		ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il]acético
13		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético
14		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético
15		ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético

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

En determinadas realizaciones, el compuesto o compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se elige entre los compuestos expuestos en la Tabla 1.

## 5 Procedimientos sintéticos

Los procedimientos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplean materiales de partida fácilmente disponibles que usan los siguientes procedimientos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de procedimiento preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reaccionantes, disolventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de procedimiento a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes particulares o el disolvente usado, pero dichas condiciones pueden determinarse por parte de un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, los procedimientos de esta divulgación pueden emplear grupos protectores que evitan que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para diversos grupos funcionales, así como también las condiciones apropiadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares se conocen bien 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 referencias citadas en ese documento.

Por otro lado, 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 individuales o diastereómeros, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito de la presente memoria descriptiva, salvo que se indique de otra forma.

5 Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos ya conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, reactivos de resolución quiral y similares.

10 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se encuentran disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), Bachem (Torrance, California, Estados Unidos), Ernka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos). Otros se pueden preparar mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, que se describen en los textos de referencia estándar, tales como Fieser y Fieser's Reagents for  
15 Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley y Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Complementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley y Sons, 4ª Edición), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

20 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperaturas de -78 °C a 200 °C. Además, excepto según se emplea en los Ejemplos o según se especifica de otro modo, se pretende que los tiempos de reacción y las condiciones sean aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 110 °C, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones se dejan transcurrir durante la noche durante un  
25 período medio de aproximadamente 16 horas.

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico", y "disolvente inerte" se refieren cada uno a un disolvente inerte en las condiciones de reacción que se describen junto con los mismos, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofuranoilo ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares.

30 El aislamiento y purificación de las entidades químicas e intermedios descritos en el presente documento se puede realizar, si se desea, por medio de cualquier procedimiento de separación o purificación tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Se pueden tener ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento mediante referencia a los ejemplos siguientes en el presente  
35 documento. Sin embargo, también se pueden usar otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

40 Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Como alternativa, se puede sintetizar un enantiómero específico por medio de síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, mediante conversión de un enantiómero en el otro  
45 mediante transformación asimétrica.

### Ejemplos

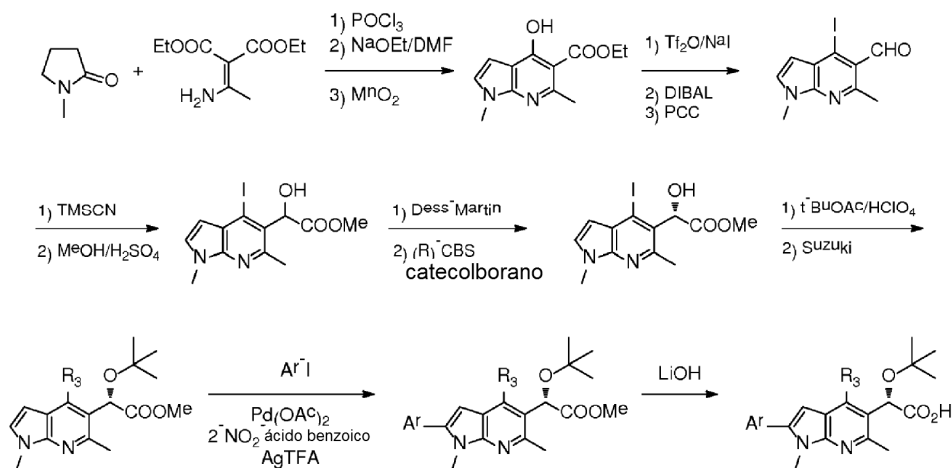
Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de hacer y usar la invención descrita anteriormente. En los ejemplos a continuación y los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado aceptado generalmente.

50 ac. = acuoso  
 µl = microlitros  
 µM = micromolar  
 RMN = resonancia magnética nuclear  
 boc = terc-butoxicarbonilo  
 55 a = ancho  
 Cbz = benciloxicarbonilo  
 d = doblete  
 δ = desplazamiento químico  
 °C = grados celsius

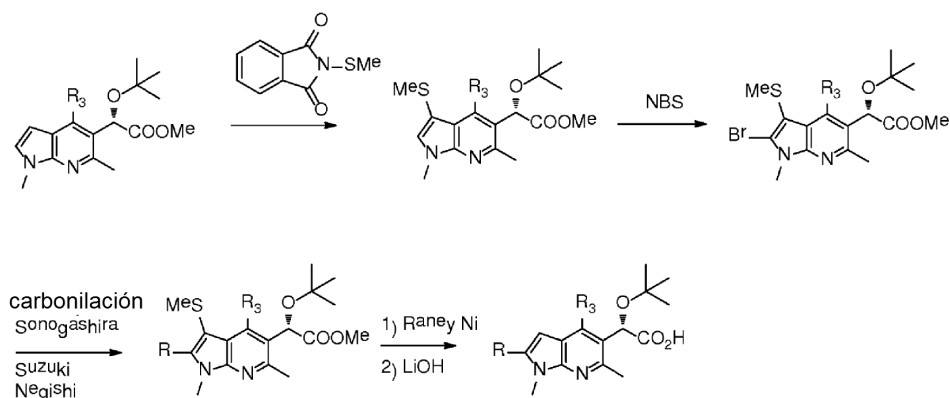
	DCM	= diclorometano
	dd	= doblete de dobletes
	DMEM	= Medio Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	= N,N-dimetilformamida
5	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EtOAc	= acetato de etilo
	g	= gramo
	h	= horas
	VHC	= virus de hepatitis C
10	HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
	Hz	= hertzio
	IU	= Unidades 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)
15	m	= multiplete
	M	= molar
	M+H <sup>+</sup>	= pico de espectro de masas de partida más H <sup>+</sup>
	mg	= miligramo
	min	= minutos
20	ml	= mililitro
	mM	= milimolar
	mmol	= milimol
	EM	= espectro de masas
	nm	= nanomolar
25	ppm	= partes por millón
	c.s.	= cantidad suficiente
	s	= singlete
	TA	= temperatura ambiente
	sat.	= saturado
30	t	= triplete
	TFA	= ácido trifluoroacético

**Ejemplos**

**Esquema general 1**

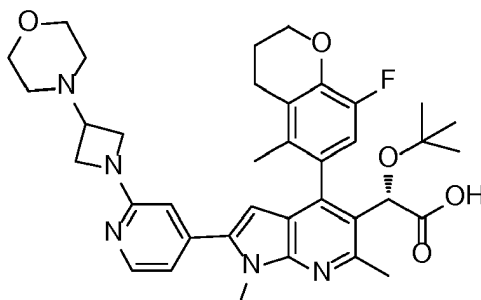


## Esquema general 2



## Ejemplo 1

**Ácido** (2*S*)(*M*)-2-(*tert*-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-4-il]piridin-4-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]acético



5

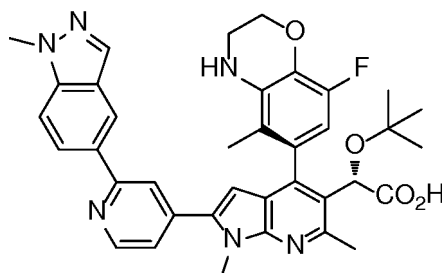
El Ejemplo 1 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 5 excepto usando 4-(azetidín-3-il)morfolina, 2 clorhidrato en forma de la amina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,06 (s a, 1 H), 7,00 (s a, 1 H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,03 (s a, 2 H), 4,82 (s a, 3 H), 4,32 (s a, 2 H), 4,09 (s a, 6 H), 3,88 (s, 1H), 2,92 (s a, 3 H), 2,69 - 2,83 (m, 2 H), 2,16 (s a, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,23 - 1,33 (m, 2 H), 1,11 - 1,21 (m, 9 H), 0,77 - 0,92 (m, 2 H). CL/EM (*m/z*) *EN*<sup>+</sup> = 658 (M+1).

10

## Ejemplo 2

**Ácido** (2*S*)(*M*)-2-(*tert*-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)piridin-4-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]acético



15

El Ejemplo 2 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 1 excepto usando 8-fluoro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina como el compañero de acoplamiento de éster borónico.

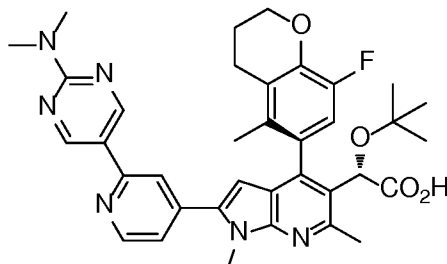
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm = 8,96 (δ, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,40 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 1

20

H), 4,35-4,44 (m, 2 H), 4,14 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,53 - 3,67 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,15 (s, 9H); CL/EM ( $m/z$ )  $EN^+ = 649,2$  (M+1).

### Ejemplo 3

5 **Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-2-(2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)piridin-4-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

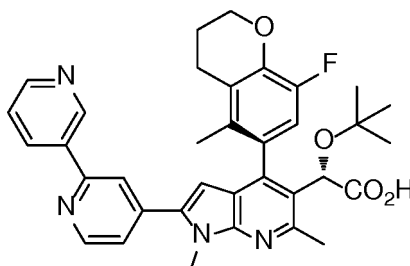


El Ejemplo 3 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 2 excepto usando ácido (2-(dimetil-amino)pirimidin-5-il)borónico como el compañero de acoplamiento.

10 RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 8,98 (s, 2 H), 8,85 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,76 (s, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 1,4$ , 5,6 Hz, 1 H), 6,80 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,31 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,32 (s, 6 H), 2,85 (s, 3 H), 2,80 - 2,67 (m, 2 H), 2,24 - 2,06 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,22 - 1,03 (m, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $EN^+ = 639$  (M+1).

### Ejemplo 4

15 **Ácido (2S)(M)-2-(2-([2,3':6;3'=terpiridin]-4-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético**

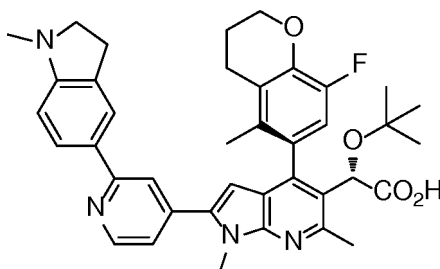


El Ejemplo 4 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 2 excepto usando ácido piridin-3-ilborónico como el compañero de acoplamiento.

20 RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 9,52$  (s a, 1 H), 8,97 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 8,90 - 8,83 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (dd,  $J = 5,9$ , 7,6 Hz, 1 H), 7,51 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 6,31 (s, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,28 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,73 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CLEM ( $m/z$ )  $EN^+ = 595$  (M+1).

### Ejemplo 5

25 **Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-metilindolin-5-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

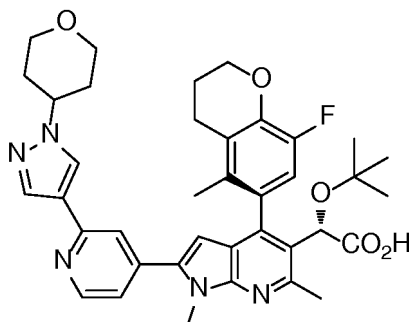


El Ejemplo 5 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 2 excepto usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina como el compañero de acoplamiento.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,70 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1 H), 7,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 4,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,60 - 3,56 (m, 2 H), 3,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,14 (m, 2 H), 1,91 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CLEM (*m/z*) EN<sup>+</sup> = 649 (M+1).

### 5 Ejemplo 6

**Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**

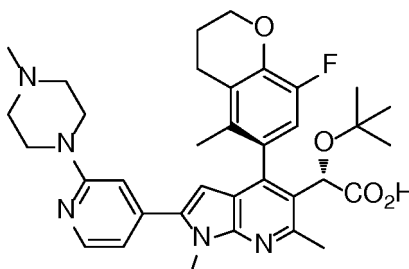


El Ejemplo 6 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 2 excepto usando 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el compañero de acoplamiento.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ = 8,61 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 8,29 - 8,20 (m, 2 H), 7,84 (dd, *J* = 1,8, 6,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,62 (s, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 4,58 - 4,46 (m, 1 H), 4,25 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,13 - 4,00 (m, 5 H), 3,66 - 3,51 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,80 - 2,68 (m, 2 H), 2,20 - 2,04 (m, 6 H), 1,86 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) EN<sup>+</sup> = 668 (M+1).

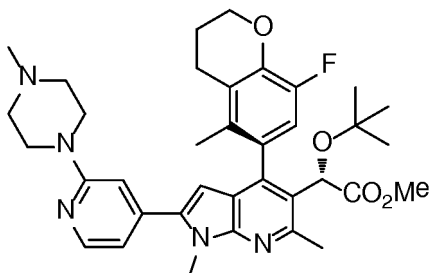
### 15 Ejemplo 7

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



Etapa A

20 **2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo**

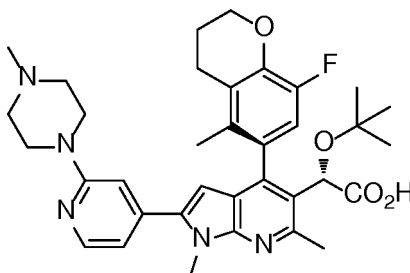


Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-cloropiridin-4-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (45 mg, 0,079 mmol) y 1-metilpiperazina (0,035 ml, 0,318 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se purgó con N<sub>2</sub>, se trató con precatalizador Ruphos (12,99 mg, 0,016 mmol), se purgó de nuevo con N<sub>2</sub>, y se trató gota a gota con LiHMDS (1 M en THF) (0,238 ml, 0,238 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, se enfrió a 0 °C, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl sat., se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de

5 sílice (MeOH al 0-20 %/DCM), proporcionando el compuesto del título (35,7 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 71,3 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,22 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,31 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 3,63 - 3,49 (m, 7 H), 2,84 (s, 3 H), 2,80 - 2,67 (m, 2 H), 2,54 (t, J = 4,3 Hz, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,24 - 2,06 (m, J = 5,2 Hz, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); CLEM (m/z) EN<sup>+</sup> = 630 (M+1).

#### Etapa B

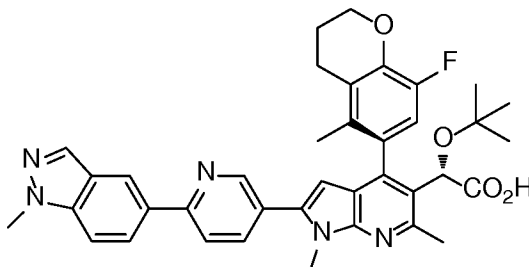
Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



10 Una suspensión de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (35,7 mg, 0,057 mmol) en Metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se trató con LiOH 4 M (0,1 ml, 0,400 mmol) y se irradió en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla se trató con más cantidad de LiOH 4 M (0,2 ml, 0,800 mmol) y se irradió en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para  
15 proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 49,7 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,26 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 0,8, 5,6 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 4,54 - 3,90 (m, 9 H), 3,88 - 3,44 (m, 2 H), 3,26 - 2,83 (m, 8 H), 2,81 - 2,63 (m, 2 H), 2,23 - 2,08 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,14 (s, 9 H); CLEM (m/z) EN<sup>+</sup> = 616 (M+1).

#### Ejemplo 9

20 Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



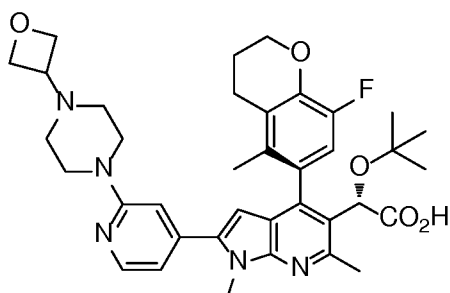
El Ejemplo 9 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 1 excepto usando 2-cloro-5-yodopiridina y ácido (1-metil-1H-indazol-5-il)borónico.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,96 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,00 - 7,95 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,33 - 4,30 (m, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 2,74 (s, 2 H), 2,17 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,92 (s, 3 H), 1,16 (s, 9 H); CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 648 (M+1).

#### Ejemplo 12

30 Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético

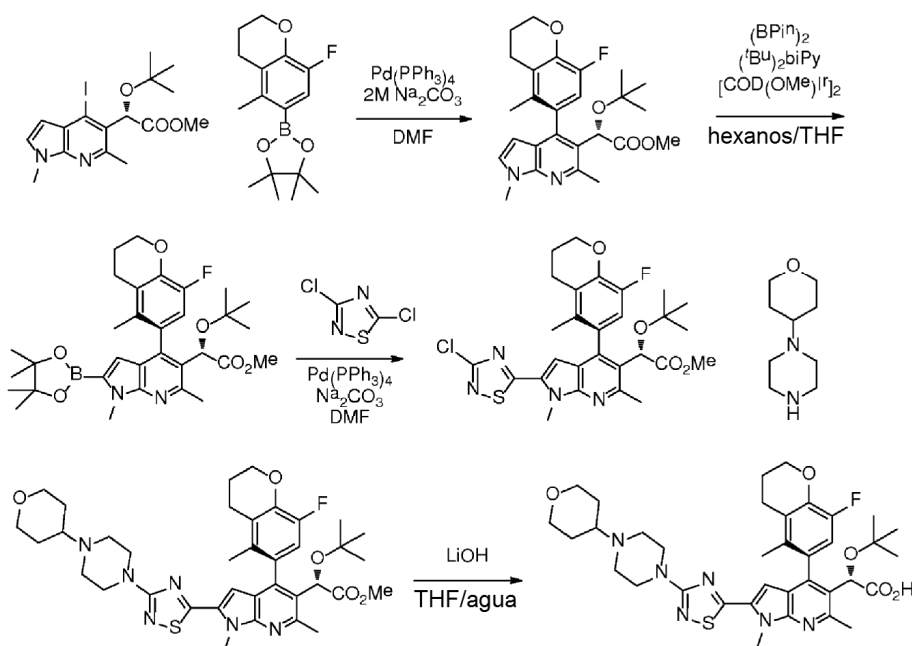




El Ejemplo 12 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema general 5 excepto usando 1-(oxetan-3-il)piperazina como el compañero de acoplamiento.

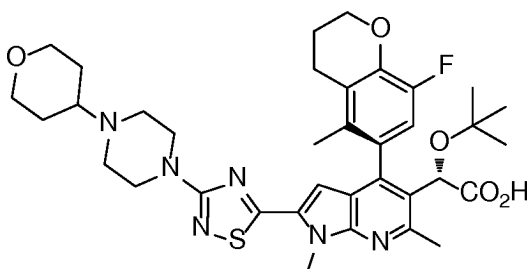
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL) δ ppm 8,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 5,7, 1,2 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,83 - 4,87 (m, 2 H), 4,73 - 4,80 (m, 2 H), 4,19 - 4,28 (m, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 3,88 (s a, 3 H), 3,09 - 3,20 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 2,66 - 2,79 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,09 (s, 9 H). CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 658 (M+1).

### Esquema general 3



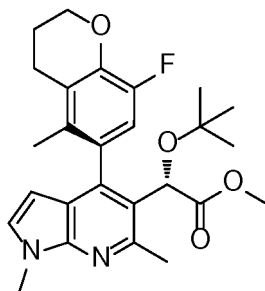
### Ejemplo 13

- 10 **Ácido** (2*S*)(*M*)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)acético



Etapa A

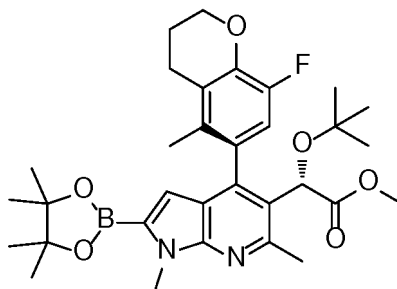
2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-yodo-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo (51,4 g, 123 mmol), 2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37,9 g, 130 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51,2 g, 370 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (500 ml) y agua (100 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,13 g, 6,17 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 7 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-40 %), proporcionando el compuesto del título (55 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm = 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1 H), 4,29 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,78 - 2,66 (m, 2 H), 2,14 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 1,79 (s, 3 H), 1,10 (s, 9 H). CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 455,3 (M+1).

Etapa B

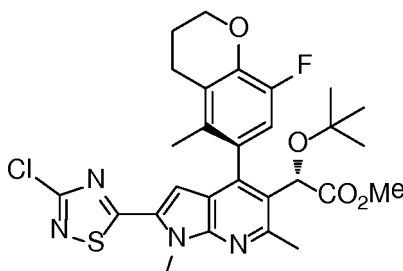
2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



A una mezcla desgasificada de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,35 g, 13,20 mmol), 4,4'-di-terc-butyl-2,2'-bipiridina (0,189 g, 0,704 mmol) y [(COD)(OMe)Ir]<sub>2</sub> (0,233 g, 0,352 mmol) se le añadió n-hexanos (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 50 °C durante 10 min. Luego, se añadió una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (4 g, 8,80 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (20,00 ml). Después, la reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. El disolvente se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40 %/n-hexanos), dando el compuesto del título (4,6 g, 7,92 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,71 (d, J = 11,33 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 4,28 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,70 (d, J = 3,62 Hz, 2 H), 2,14 (d, J = 2,64 Hz, 2 H), 1,77 (s, 3 H), 1,32 (s, 12 H), 1,09 (s, 9 H); CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 581 (M+1); 499 (M+1) apareció como una mezcla de éster borónico y ácido borónico.

Etapa C

2-(terc-butoxi)-2-(2-(2-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo

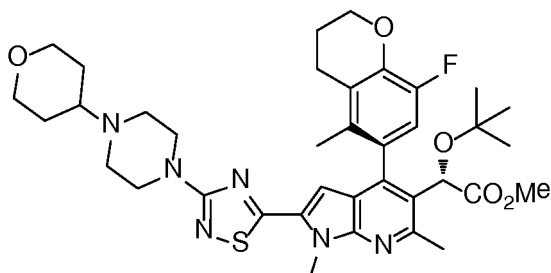


Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (3,38 g, 5,82 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (51 ml) se trató con 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol (0,992 g, 6,402 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (8,73 ml, 17,46 mmol). La mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min, se trató con Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (1,345 g, 1,164 mmol) y se agitó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente diluida con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (1,39 g, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,75 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,33 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); CLEM (m/z) EN<sup>+</sup> = 573 (M+1).

#### 10 Etapa D

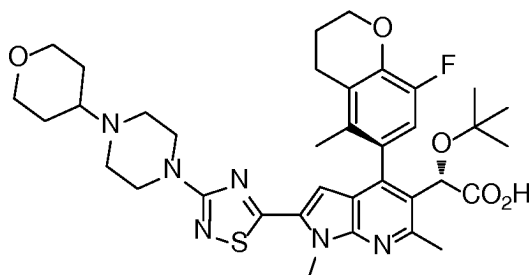
2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (1,6 g, 2,79 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina, 2 clorhidrato (1,215 ml, 4,19 mmol) en DMSO (24 ml) se trató con carbonato sódico (1,775 g, 16,75 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM al 0-10 %), proporcionando el compuesto del título (1,79 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (s, 9 H) 1,62 (s a, 4 H) 1,80 (s, 4 H) 2,13 - 2,22 (m, 2 H) 2,65 - 2,72 (m, 2 H) 2,75 (t, J = 6,90 Hz, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,40 (t, J = 11,04 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,79 (d, J = 3,76 Hz, 3 H) 4,05 (dd, J = 11,54, 3,51 Hz, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,32 (t, J = 5,02 Hz, 2 H) 5,13 (s, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,74 (d, J = 11,29 Hz, 1 H). CLEM (m/z) EN<sup>+</sup> = 707 (M+1).

#### Etapa E

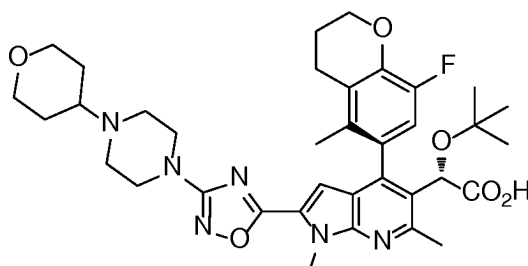
Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (1,8 g, 2,55 mmol) en THF (45 ml) y agua (6,43 ml) se trató con LiOH (0,610 g, 25,5 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se diluyó con agua y después se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo exhaustivamente con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (1,53 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,03 (s, 9 H) 1,45 (s a, 2 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,78 (s, 3 H) 2,06 (d, J = 4,52 Hz, 2 H) 2,58 (s a, 3 H) 2,66 - 2,73 (m, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 3,28 (t, J = 11,29 Hz, 3 H) 3,63 (s a, 3 H) 3,89 (s a, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 4,23 (t, J = 4,89 Hz, 2 H) 4,98 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 11,29 Hz, 1 H) 12,62 (s a, 1 H). CLEM (m/z) EN<sup>+</sup> = 693 (M+1).

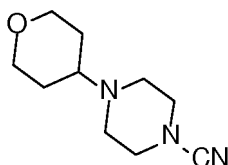
#### Ejemplo 14

Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



## Etapa A

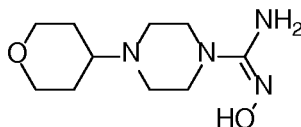
## 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carbonitrilo



- 5 A una suspensión de diclorhidrato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina (600 mg, 2,467 mmol) en Etanol anhidro (10 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (1555 mg, 18,51 mmol) seguido de bromuro diánico (523 mg, 4,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (632 mg, 3,24 mmol, rendimiento >100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm = 4,02 (dd, J = 3,8, 11,2 Hz, 2 H), 3,42 - 3,31 (m, 2 H), 3,31 - 3,22 (m, 4 H), 2,74 - 2,61 (m, 4 H), 2,59 - 2,47 (m, 1 H), 1,73 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,67 - 1,49 (m, 2 H); CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup>(ELSD) = 196,1 (M+1).

## Etapa B

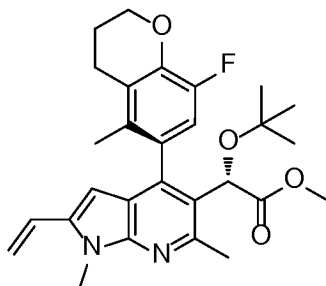
## Clorhidrato de (Z)-N'-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carboximidamida 2



- 15 Una mezcla de 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carbonitrilo (632 mg, 3,24 mmol), Etanol (10 ml), ácido hidroxilamina clorhídrico (257 mg, 3,70 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (785 mg, 7,40 mmol) se calentó a 80 °C. Después de 1,5 h, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se trató con 5 ml de HCl 1 M/éter y se diluyó en acetona. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron al vacío, proporcionando el compuesto del título (566 mg, 1,879 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm = 11,88 (s a, 4 H), 11,20 (s a, 1 H), 10,17 (s a, 1 H), 8,26 (s a, 2 H), 4,09 - 3,87 (m, 5 H), 3,69 - 3,49 (m, 4 H), 3,42 (s a, 1 H), 3,26 (t, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,17 - 2,98 (m, 2 H), 2,00 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 1,83 - 1,64 (m, 2 H); CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> (ELSD) = 229,2 (M+1).

## Etapa C

- 25 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M)(2S)-metilo

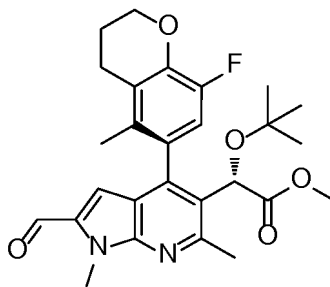


- 30 A una mezcla desgasificada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M)(2S)-metilo (4,6 g, 7,92 mmol), bromoeteno (9,51 ml, 9,51 mmol) (solución 1 M en THF), y precatalizador xphos (0,480 g, 0,610 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (31,7 ml, 15,85 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas, se evaporó el disolvente, y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/n-hexanos), dando el compuesto del título (3,1 g, 6,45 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 6,67 - 6,77 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,30 (t,  $J$  = 5,23 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,70 - 2,76 (m, 2 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,10 (s, 9 H); CL/EM (m/z)  $\text{EN}^+$  = 481 (M+1).

## Etapa D

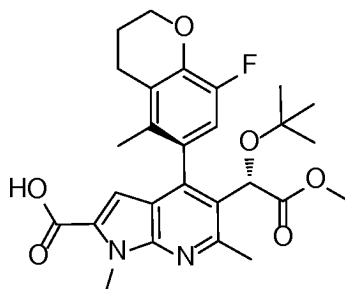
2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M)(2S)-metilo



A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (M)(2S)-metilo (1,5 g, 3,12 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y agua (50,0 ml) se le añadió osmiato potásico dihidrato (0,161 g, 0,437 mmol) seguido de la adición en porciones de peryodato sódico (4,01 g, 18,73 mmol) durante un periodo de 20 min. Se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió tiosulfato sódico (solución al 10 %, 370 ml), se agitó durante 5 min y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (1,47 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 9,76 (s, 1 H), 6,75 (d,  $J$  = 11,1 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,32 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); CL/EM (m/z)  $\text{EN}^+$  = 483 (M+1).

## Etapa E

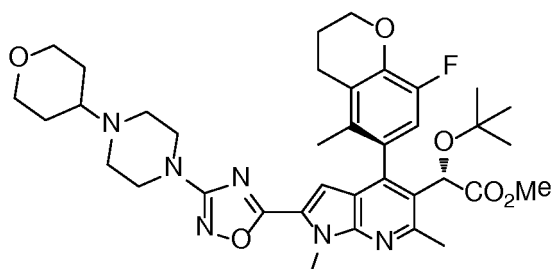
Ácido (2S)(M) 5-(-1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (1,0 g, 2,072 mmol) en acetona (170 ml) y agua (56,7 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido sulfámico (11,87 g, 122 mmol) seguido de la adición de una solución de clorito sódico (0,131 g, 1,451 mmol) (0,7 equiv. de una solución de 8,73 mg/ml, 131 mg, se añadieron 15 ml). Se agitó a 0 °C durante 15 min, se añadió clorito sódico (0,3 equiv., 56 mg, 6,4 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se diluyó con EtOAc y se añadió agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (0,988 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 6,81 (s, 1 H), 6,73 (d,  $J$  = 11,1 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); CL/EM (m/z)  $\text{EN}^+$  = 499 (M+1).

## Etapa F

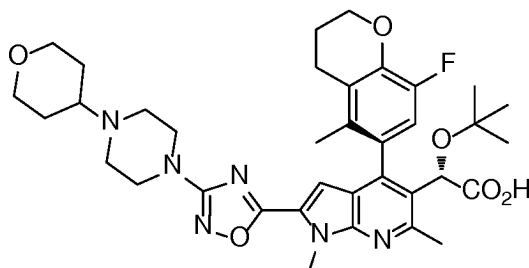
Ácido (2S)(M)-Metil-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



- 5 A una solución de ácido (2S)(M) 5-(-1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (150 mg, 0,301 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 ml) se le añadió HOBT (52,9 mg, 0,391 mmol) seguido de la adición de EDC (75,0 mg, 0,391 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 min, y después se añadieron TEA (0,168 ml, 1,204 mmol) y (Z)-N'-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carboximidamida, 2 clorhidrato (118 mg, 0,391 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió una pequeña cantidad de MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (84 mg, 30,4 %). CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 691 (M+1).

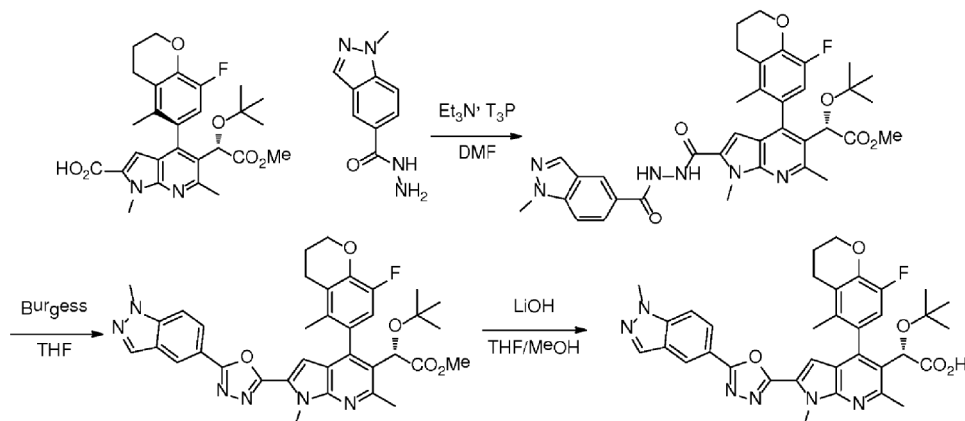
## Etapa G

- 10 Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético



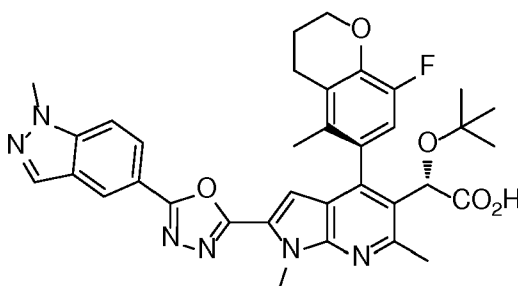
- 15 A una solución de ácido (2S)(M)-Metil-2-(terc-butoxi)-2-(-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético (84 mg, 0,091 mmol) en 1,4-Dioxano (5 ml) y agua (0,667 ml) y se añadió LiOH monohidrato (46,0 mg, 1,097 mmol) y se calentó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (56 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 12,33 (s a, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,77 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 4,30 - 4,36 (m, 2 H), 4,27 (s, 3 H), 4,02 - 4,25 (m, 5 H), 3,57 - 3,81 (m, 4 H), 3,44 (t, *J* = 11,2 Hz, 3 H), 3,03 (s a, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,73 (s a, 2 H), 2,11 - 2,23 (m, 2 H), 1,95 - 2,09 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 4 H), 1,14 (s, 9 H). CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 677 (M+1).
- 20

## Esquema general 4



## Ejemplo 15

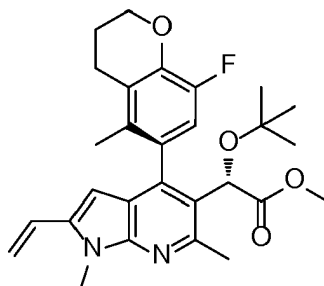
**Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético**



5

## Etapa A

2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo

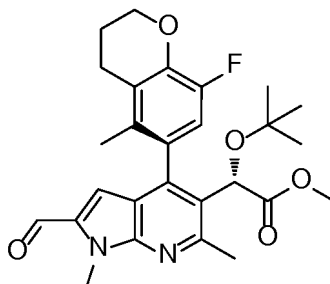


- 10 A una mezcla desgasificada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (4,6 g, 7,92 mmol), bromoeteno (9,51 ml, 9,51 mmol) (solución 1 M en THF), y precatalizador xphos (0,480 g, 0,610 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió  $K_3PO_4$  (31,7 ml, 15,85 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó el disolvente, y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/n-hexanos), dando el compuesto del título (3,1 g, 6,45 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 6,67 - 6,77 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,30 (t,  $J$  = 5,23 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 2,70 - 2,76 (m, 2 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,10 (s, 9
- 15

H); CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 481 (M+1).

#### Etapa C

2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo

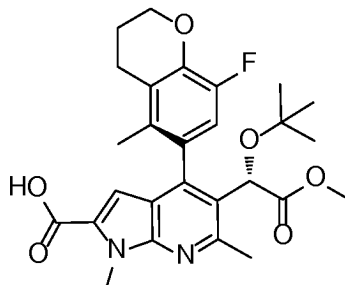


5

A una solución de 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-vinil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (1,5 g, 3,12 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y agua (50,0 ml) se le añadió osmiato potásico dihidrato (0,161 g, 0,437 mmol) seguido de la adición en porciones de peryodato sódico (4,01 g, 18,73 mmol) durante un periodo de 20 min. Se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió tiosulfato sódico (solución al 10 %, 370 ml), se agitó durante 5 min y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (1,47 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9,76 (s, 1 H), 6,75 (d, *J* = 111,1 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H); CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 483 (M+1).

#### 15 Etapa D

Ácido (2S)(M) 5-(1-(*terc-butoxi*)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridina-2-carboxílico

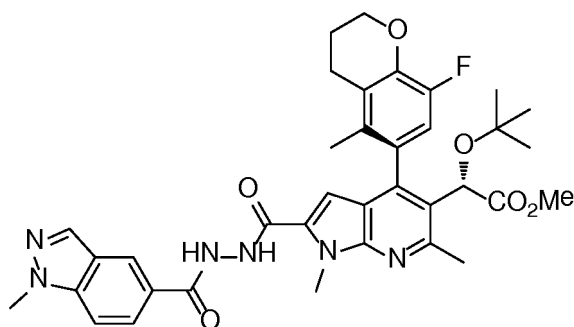


A una solución de 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-formil-1,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (1,0 g, 2,072 mmol) en acetona (170 ml) y agua (56,7 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido sulfámico (11,87 g, 122 mmol) seguido de la adición de una solución de clorito sódico (0,131 g, 1,451 mmol) (0,7 equiv. de una solución de 8,73 mg/ml, 131 mg, se añadieron 15 ml). Se agitó a 0 °C durante 15 min, se añadió clorito sódico (0,3 equiv., 56 mg, 6,4 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se diluyó con EtOAc y se añadió agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (0,988 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 6,81 (s, 1 H), 6,73 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,12 (s, 9 H), protón COOH no encontrado; CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 499 (M+1).

#### Etapa E

30 2-(*terc-butoxi*)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)hidrazinacarbonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo

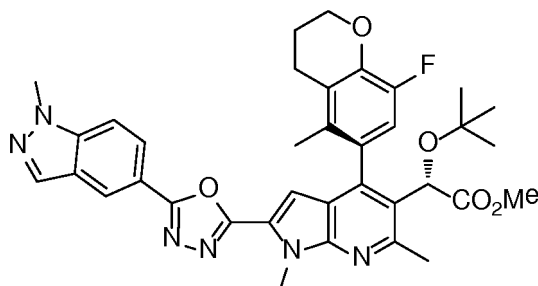




5 Una solución de ácido (2S)(M)-5-(-1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (99 mg, 0,199 mmol), 1-metil-1H-indazol-5-carbohidrazida (40,2 mg, 0,211 mmol) y trietilamina (0,083 ml, 0,596 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (1,5 ml) se trató con T3P (0,282 ml, 0,397 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 671 (M+1).

#### Etapa F

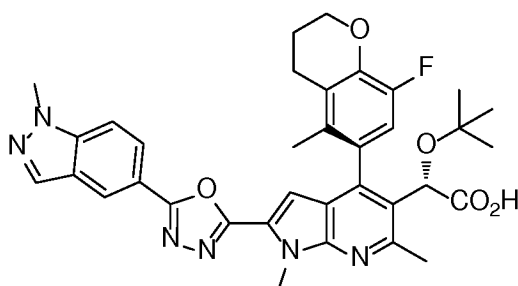
10 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo



15 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(2-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)hidrazinacarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (135 mg, 0,20 mmol) en Tetrahidrofurano (3,0 ml) se trató con reactivo de Burgess (237 mg, 0,993 mmol) y después se calentó a 60 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos 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 cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido opaco. CL/EM (m/z) EN<sup>+</sup> = 653 (M+1).

#### Etapa G

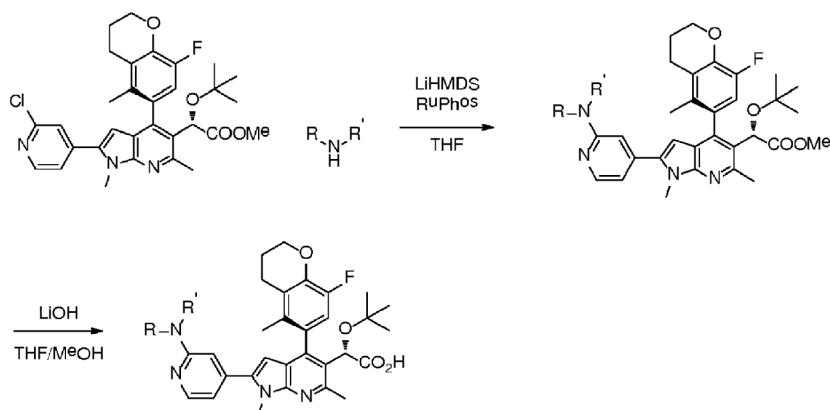
20 Ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



25 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de (2S)(M)-metilo (119 mg, 0,182 mmol) en THF (0,6 ml)/MeOH (0,6 ml) y agua (0,3 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (50,0 mg, 1,192 mmol) y después se irradió en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (40 mg, 0,063 mmol, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,53 (s, 1 H), 8,21 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,39 (s, 3 H), 4,35 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 4,15 (s, 3 H),

2,84 (s, 3 H), 2,81 - 2,71 (m, 2 H), 2,25 - 2,12 (m, 2 H), 1,95 (s, 3 H), 1,16 (s, 9 H); CL/EM (*m/z*) EN<sup>+</sup> = 639 (M+1).

### Esquema general 5



### Administración 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 de la misma.

10 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 orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, el término "o" en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se entiende que hace referencia a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativa), o un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

15 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 criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación y/u otro problema o complicación. El experto en la técnica apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de acuerdo con las Fórmulas I, II, o I. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o se pueden hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido apropiados, respectivamente.

25 Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables e ilustrativas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de los siguientes ácidos, incluyendo, sin limitación, ácido fórmico, acético, propiónico, benzoico, ácido succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoroacético, pamóico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, niconítico, 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.

30 Las sales de base inorgánica 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 apropiadas, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos aceptables fisiológicos. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares y sus valencias habituales. Las sales de bases ejemplares incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Otras sales de bases ejemplares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las demás sales de bases ejemplares incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros, y alcóxidos, incluyendo NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, y t-butoxido potásico.

35 Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amina primarias, secundarias y terciarias, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina,

cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína; aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y reinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, 5 glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Todas las sales anteriores pueden prepararse por los expertos en la técnica por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La sal puede precipitar a partir 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 ionizada a no casi ionizada. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia solamente con respecto a las listas de sales adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden existir 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 usa cuando el solvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, 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. Cuando un compuesto de la invención, contiene un grupo alqueno o alqueno o un grupo cicloalquilo, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Por lo tanto, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

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 isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de 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 ya conocidos por los en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen 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 quiral a alta presión (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la invención, contiene 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 los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % de isopropanol, típicamente de 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato 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 marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

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, tales como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, tales 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.

Algunos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

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

Los compuestos marcados con isótopos de la invención, pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como profármacos. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de la invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica pueden convertirse, cuando se administran a o se aplican sobre el cuerpo, en compuestos de la invención, que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos".

La administración de entidades químicas descritas en el presente documento puede ser vía cualesquiera modos de administración aceptados para los agentes que proporcionan utilidades similares incluyendo, aunque no de forma limitativa, por vía oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. En algunas realizaciones, se usa administración oral o parenteral.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y en aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas también pueden administrarse en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), y similares, para administración pulsada, programada y/o prolongada a una velocidad predeterminada. En determinadas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una sola administración de una dosis precisa.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden administrar en solitario o más típicamente junto con un vehículo farmacéutico convencional, excipiente o similar (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tal como agentes de humectación, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponadores del pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). En general, dependiendo del modo deseado de administración, la composición farmacéutica contendrá de aproximadamente el 0,005 % a 95 %; en ciertas realizaciones, de aproximadamente el 0,5 % a 50 % en peso de una entidad química. Se conocen, o serán evidentes, procedimientos actuales de preparación de dichas formas de dosificación, para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

En determinadas realizaciones, las composiciones adoptarán 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 de dicalcio o similar; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, gránulos, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) se encapsula en una cápsula de gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, 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 similares) para formar una solución o suspensión. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje de entidades químicas contenido en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad de las entidades químicas y de las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes de principio activo del 0,01 % al 10 % en solución, y serán mayores si la composición es un sólido que se diluye posteriormente hasta los porcentajes anteriores. En determinadas realizaciones, la composición comprenderá de aproximadamente el 0,2 al 2 % del agente activo en solución.

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

para insuflado, en solitario o junto con un vehículo inerte como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micrómetros, en ciertas realizaciones, menos de 10 micrómetros.

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

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

15 En general, las entidades químicas se administran como composiciones farmacéuticas por medio de 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, se puede usar la administración oral con un régimen de dosificación diario apropiado que se puede ajustar de acuerdo con el grado de afluencia. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada. Otra forma de administrar las entidades químicas proporcionadas es inhalación.

20 La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración de fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Para la administración a través de inhalación, la entidad química se puede formular en forma de solución líquida, suspensiones, propulsores de aerosol o polvo seco e introducido en un dispensador apropiado para administración. Existen diversos tipos de inhaladores dispositivos-nebulizadores de inhalación farmacéuticos, inhaladores de dosis controlada (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos de nebulizador producen una corriente de aire de alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se formulan en forma líquida) se pulvericen en forma de bruma que es transportada al interior del tracto respiratorio del paciente. Los MDI normalmente son una formulación envasada con un gas comprimido. Tras el accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico por medio del gas comprimido, permitiendo de este modo un procedimiento fiable para la administración de una cantidad fija de agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye libremente que se pueden dispersar en la corriente de aire inspirado por el paciente durante la respiración mediante el dispositivo. Con el fin de conseguir un polvo de flujo libre, se formula el agente terapéutico con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en una forma de cápsula y se dispensa con cada accionamiento.

35 Recientemente, se han desarrollado composiciones farmacéuticas para fármacos que muestran mala biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentar cuando aumenta el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas dentro del intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm, en el que el material activo se soporta en una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de Estados Unidos n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia de fármaco se pulveriza en nano-partículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador superficial y después se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que muestra una biodisponibilidad extremadamente elevada.

45 Las composiciones están formadas, por lo general, por al menos una entidad química descrita en el presente documento junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son una administración auxiliar y no tóxica, y no afectan negativamente a la ventaja terapéutica de al menos una entidad química descrita en el presente documento. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semi-sólido o, en el caso de una composición de aerosol, gaseoso que se encuentre generalmente disponible para el experto en la técnica.

50 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoesterato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada seca y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos aquellos cuyo origen es petróleo, animal, vegetal o de 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.

55 Pueden usarse gases comprimidos para dispersar una entidad química descrita en el presente documento en forma de aerosol. Los gases inertes apropiados para esta finalidad 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 entidad química en una composición puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la composición contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente un 0,01-99,99 % de al menos una entidad química descrita en el presente documento, en base a la composición total, lográndose el equilibrio con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En determinadas realizaciones, al menos una entidad química descrita en el presente documento está presente en una cantidad de aproximadamente un 1-80 % en peso. A continuación se describen composiciones farmacéuticas representativas que contienen al menos una entidad química descrita en el presente documento.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de hacer y usar la invención descrita anteriormente.

10 **Ejemplos biológicos**

**Ejemplo 16**

*ACTIVIDAD ANTI-VIH*

Ensayo de MT4

Se midieron la actividad VIH antivírica y los valores de citotoxicidad para los compuestos de la invención de la Tabla 1 en paralelo en la línea celular MT4 transformada por HTLV-1 en base al procedimiento descrito previamente (Hazen y col., 2007, In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-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 (Hazen y col., "In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-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 luciferasa se midió 96 horas más tarde añadiendo cell titer glo (Promega, Madison, Wis.). El porcentaje de inhibición de los datos de protección celular se representó con respecto al control sin compuesto. En la misma condición, la citotoxicidad de los compuestos se determinó usando cell titer Glo™ (Promega, Madison, Wis). Las CI<sub>50</sub> se determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos usando una dilución seriada de 3-4 veces para cada compuesto, que incluye un intervalo de concentración >1000 veces.

Estos valores se representan frente a las concentraciones de compuesto molares usando la ecuación logística de cuatro parámetros estándar:

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

donde:

Y<sub>2</sub> = y mínimo      n = factor de pendiente  
 V<sub>máx</sub> = y máximo    x = concentración del compuesto [M]  
 K = CE<sub>50</sub>

Cuando se ensayan en el ensayo de MT4, se encontró que ciertos compuestos de las Tablas 1 tenían los valores de CI<sub>50</sub> enumerados en la Tabla 2.

**Tabla 2**

<b>Ejemplo</b>	<b>Ensayo de MT4 VIH CI<sub>50</sub> (uM)</b>
1	0,0156
2	0,0019
3	0,0072
4	0,0148
5	0,0056
6	0,0162
7	0,0303
9	0,0263
12	0,0106
13	0,0029
14	0,0046
15	0,0018

**Ejemplos de formulación**

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

**Ejemplo 17**

**5 Formulación de comprimidos**

Los siguientes ingredientes se mezclan bien y se comprimen en comprimidos ranurados individuales.

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

**Ejemplo 18**

**Formulación de cápsulas**

Los siguientes ingredientes se mezclan bien y se carga en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)
compuesto	200
Lactosa, secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

**10 Ejemplo 19**

**Formulación de 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
metilparabeno	0,15 g
propilparabeno	0,05 g
azúcar granulado	25,0 g
sorbitol (solución al 70 %)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
saporífero	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. (cantidad suficiente) hasta 100 ml

**Ejemplo 20**

**Formulación inyectable**

**15** Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable.

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

**Ejemplo 21**

**Formulación de supositorio**

## ES 2 647 437 T3

Se prepara un supositorio con un peso total de 2,5 g 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	equilibrio



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

- ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 5 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidín-5-il]piridin-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 10 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(piridin-3-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 15 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 20 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 25 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 30 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético, o  
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

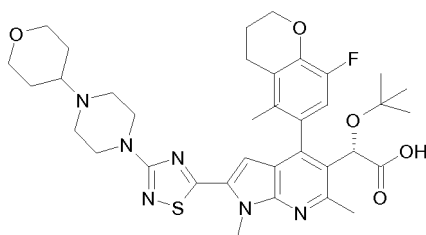
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- 40 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 45 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-{2-[2-(dimetilamino)pirimidín-5-il]piridin-4-il}-4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(piridin-3-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 50 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 55 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-[6-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{1-[(piridin-3-il)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 60 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{4-[(piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il]acético,

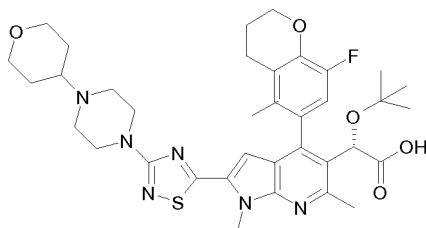
ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[4-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,6-dimetil-2-{2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]acético,  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 5 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético, o  
 ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es ácido (2S)(M)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,6-dimetil-2-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético



20 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como un medicamento.

25 9. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus *retrovirus*, mamífero que ha sido diagnosticado con dicha infección vírica o está en riesgo de desarrollar dicha infección vírica.