

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 981**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (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: **15.11.2012 PCT/KR2012/009689**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13073875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012 E 12849140 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2781519**

54 Título: **Antiviral novedoso derivado de pirrolopiridina y un procedimiento de producción para el mismo**

30 Prioridad:

15.11.2011 KR 20110119102

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

18.05.2020

73 Titular/es:

**ST PHARM CO., LTD. (100.0%)
231, HyeopRyeok Road, Siheung-si
Gyeonggi-do, 15086, KR**

72 Inventor/es:

**SON, JONG CHAN;
KIM, BONG JIN;
KIM, JAE HAK;
LEE, ILL YOUNG;
YUN, CHANG SOO;
LEE, SANG HO y
LEE, CHONG KGO**

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 760 981 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

Antiviral novedoso derivado de pirrolopiridina y un procedimiento de producción para el mismo

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene alta selectividad y actividad antiviral para virus, particularmente, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a un procedimiento para preparar este, y al uso del mismo.

10 [Técnica antecedente]

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es causado por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hay dos tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2, y el tipo más prevalente a nivel mundial es el VIH-1. Como medicamentos principales aprobados para el tratamiento del SIDA, se han desarrollado zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir y emtricitabina como nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), y se ha desarrollado nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina y rilpivirina y rilpirina como inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI). Como inhibidores de proteasa (PI) se desarrollaron saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir y darunavir, como un inhibidor de la fusión se desarrolló fuzeon, como un inhibidor de entrada se desarrolló maraviroc, en 2007, y raltegravir se desarrolló en 2008 como un inhibidor de la integrasa.

Estos agentes quimioterapéuticos combinan diferentes fármacos diana y se usan de 2 a 4 tipos en una píldora, se conocen como terapia antirretroviral altamente activa (HAART), y actualmente son muy efectivos en prolongar la vida de los sujetos que tienen SIDA. Sin embargo, no son capaces de curar completamente el SIDA, a veces los fármacos muestran toxicidad, y continuamente aparecen mutantes para los agentes terapéuticos actuales. Por lo tanto, ha habido una demanda continua para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que puedan solucionar estos problemas.

El documento WO 2009/062308 divulga compuestos de una fórmula (I), que contienen una porción fusionada de pirazolopiridina.

Nature Chemical Biology, vol. 6(1), pp. 442-448 (2010) divulga compuestos que contienen una porción quinolinilo o 2-oxoquinolinilo.

El documento WO 2009/062288 divulga compuestos de una fórmula (I), que contienen una porción fusionada de tienopiridina.

El documento WO 2013/012649, no publicado previamente, divulga compuestos de una fórmula (I) que tienen un núcleo de pirrolopiridina que tiene R⁵ y R⁶ conectados al anillo de pirrol, en los que R⁵ y R⁶ no se divulgan como que son metilos simultáneamente.

En vista de lo anterior, los inventores han conducido una investigación constante sobre nuevos agentes terapéuticos para el SIDA y, como resultado, descubrieron que los derivados de pirrolopiridina, que tienen un esqueleto novedoso, muestran actividades potentes contra el VIH-1, por consiguiente, se completa la presente invención.

45 [Descripción]

[Problema técnico]

Un primer objeto de la presente invención es proporcionar derivados novedosos de pirrolopiridina y una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos que es activa en la inhibición de la replicación del VIH-1 mediante la inhibición de la actividad de una enzima integrasa para el VIH-1, que inhibe la replicación del VIH.

Un segundo objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto.

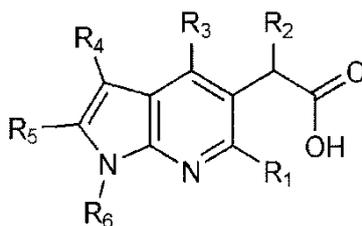
Un tercer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto intermedio que se usa para la preparación del compuesto.

Un cuarto objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que incluye el compuesto como un ingrediente activo.

60 [Solución técnica]

Para solucionar los problemas anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química I, un racemato o un estereoisómero del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:

65 [Fórmula Química I]



En la fórmula,

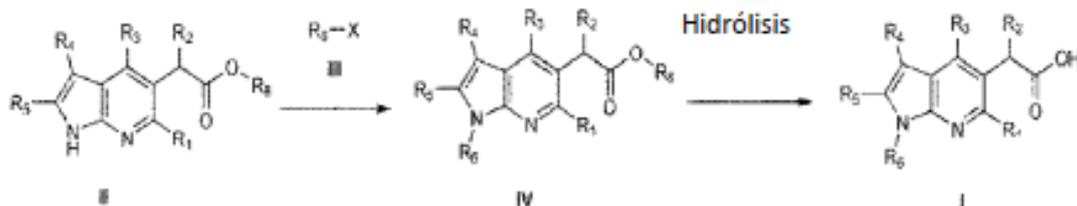
5 R₁ es metilo; R₂ es terc-butoxi; R₃ es fenilo o cromanilo, y el fenilo o cromanilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, CN, hidroxilo, metilo y metoxi; R₄ y R₅ son todos metilo; R₆ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, isopentilo, propinilo, alilo o -(CH₂)_n-R₇; R₇ es F; hidroxilo; ciano; trifluorometilo; dimetilaminocarbonilo; dimetilamino; COOH; cicloalquilo de C₃₋₆ no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, ciano y metoxi; piridinilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxi; pirimidinilo; pirazinilo; dioxoisindolinilo; oxazolilo; furanilo; tiofenilo; pirrolidinilo; 2-oxopirrolidinilo; pirazolilo; o tiazolilo; y n es un número entero de 1 a 3.

En otra realización de fórmula I, R₆ es isopropilo, isobutilo o isopentilo.

15 En particular, la presente invención incluye todos los racematos y estereoisómeros del compuesto representado por la Fórmula Química I, y particularmente, incluye todos los racematos, estereoisómeros (S) y estereoisómeros (R) de la posición de carbono en la que R₂ está sustituido.

20 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química I, que se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 1.

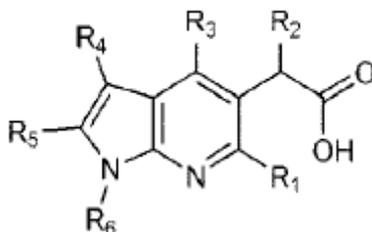
[Fórmula de Reacción 1]



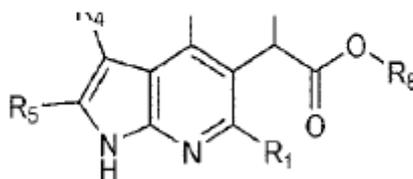
25 Específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química I, que, como se describe en la Fórmula de Reacción 1, incluye las siguientes etapas:

- 30 1) la etapa de preparar un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química IV al hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química II con un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química III (Etapa 1); y
 2) la etapa de hidrolizar el compuesto representado por la Fórmula Química IV (Etapa 2).

[Fórmula Química I]



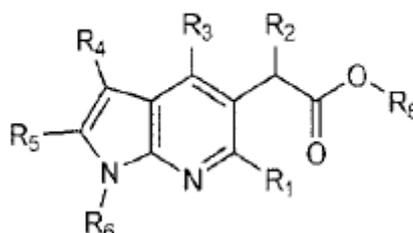
[Fórmula Química II]



[Fórmula Química III]

R₆-X

[Fórmula Química IV]



5

En la fórmula, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n son los mismos que los definidos en el compuesto representado por la Fórmula Química I, R₈ es alquilo de C₁₋₆ y X es halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo.

10 Sin embargo, cuando R₆ en el compuesto a preparar, representado por la Fórmula Química I, es H, Etapa 1) puede omitirse.

Preferentemente, R₈ es metilo o etilo.

15 Preferentemente, X es halógeno.

En la presente invención, la relación molar del compuesto representado por la Fórmula Química II y el compuesto representado por la Fórmula Química III en la Etapa 1) es, preferentemente, de 1:2 a 1:3. En la presente invención, la Etapa 1) puede realizarse mediante el uso de diclorometano, cloroformo o una combinación de los mismos, como un solvente, sin embargo, el solvente no se limita a estos.

20

En la presente invención, la Etapa 1) puede realizarse en presencia de hidróxido de potasio y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio.

25 En la presente invención, la Etapa 1) se realiza, preferentemente, a temperatura ambiente, y con mayor preferencia de 20 °C a 40 °C. En la presente invención, la Etapa 1) se realiza, preferentemente, durante 2 a 18 horas.

En la presente invención, la Etapa 2) puede realizarse mediante el uso de metanol, tetrahidrofurano o una combinación de los mismos como un solvente, sin embargo, el solvente no se limita a estos.

30

En la presente invención, la hidrólisis en la Etapa 2) puede realizarse mediante el uso de hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

En un ejemplo de la presente invención, la hidrólisis en la Etapa 2) se realiza mediante el uso de hidróxido de sodio 4N.

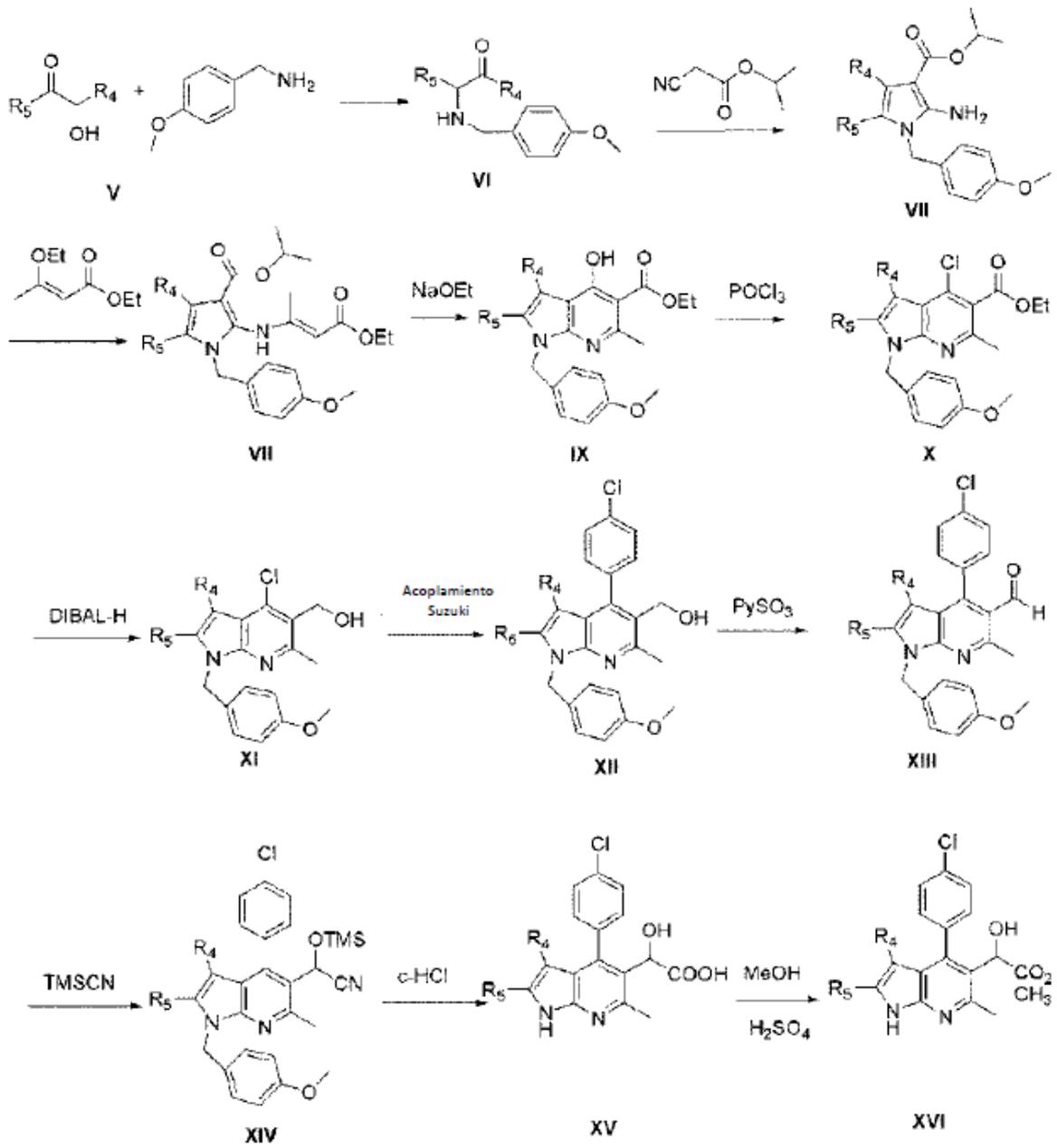
35

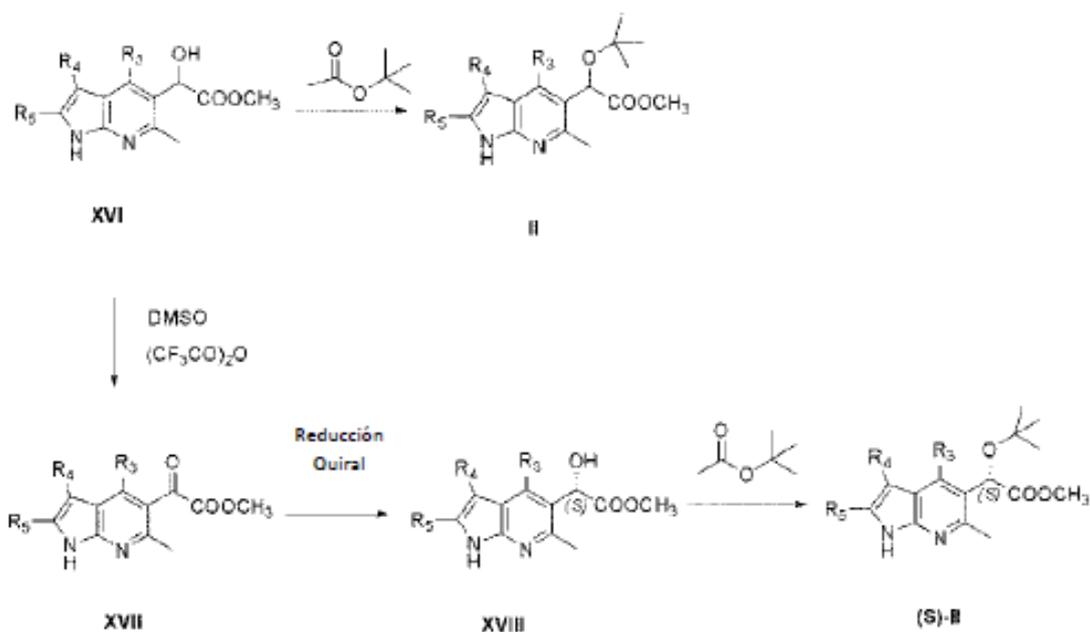
En la presente invención, la Etapa 2) se realiza, preferentemente, durante 3 a 18 horas.

Como un ejemplo, el compuesto representado por la Fórmula Química II o (S)-II, que se usa como material de partida en la preparación del compuesto representado por la Fórmula Química I, puede prepararse como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 2.

40

[Fórmula de Reacción 2]





5 Específicamente, primero se obtiene un producto intermedio de la Fórmula Química VI mediante la mezcla de un compuesto de hidroxiketona, representado por la Fórmula Química V, con metoxibencilamina en ciclohexano y la mezcla se calienta durante 2 horas mientras que se elimina el agua producida mediante el uso de una trampa de decantación, y un compuesto de la Fórmula Química VII puede prepararse posteriormente mediante la adición de cianoacetato de isopropilo al producto intermedio y calentando el resultado durante 2 horas. El éster isopropílico de la Fórmula Química VII puede prepararse con un grupo metilo o un grupo terc-butilo, sin embargo, es preferible elegir el éster anterior ya que la reacción de ciclación se produce más favorablemente cuando se prepara un compuesto de la Fórmula Química IX.

10 Puede obtenerse un compuesto de la Fórmula Química VIII mediante el reflujo del compuesto de la Fórmula Química VII y el éster etílico del ácido 3-etoxi-2-butanoico en un solvente orto-xileno durante toda la noche con una cantidad catalítica de ácido 4-toluenosulfónico, como un ejemplo de un catalizador ácido, y puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química IX mediante el calentamiento del compuesto de la Fórmula Química VIII durante toda la noche en etóxido de sodio al 21 % y etanol anhidro.

15 Puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química X mediante la adición de POCl_3 al compuesto de la Fórmula Química IX en una relación en peso de 4 a 5 veces y mediante el calentamiento de la mezcla durante 4 a 8 horas de 50 °C a 60 °C.

20 A partir del compuesto de la Fórmula Química X, la reacción que introduce un grupo arilo (R_3) puede hacerse progresar mediante el uso de una reacción de Suzuki. Puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XI, que es un compuesto de hidroximetilo, mediante la reducción del éster mediante el uso de un procedimiento general para hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula Química X con DABAL a -78 °C.

25 La reacción que introduce un grupo arilo (R_3) al compuesto de la Fórmula Química XI puede hacerse progresar mediante el uso de una reacción de Suzuki y, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula Química XII puede prepararse mediante la adición de éster de pinacol de ácido 4-clorofenilborónico y carbonato de potasio al compuesto de la Fórmula Química XI en dimetilformamida, eliminando el oxígeno mediante el paso fuertemente a través del gas nitrógeno en la solución, mediante la adición de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ a esta, eliminando completamente el oxígeno mediante el paso continuamente a través de nitrógeno, y calentando el resultado bajo nitrógeno durante 6 a 10 horas de 100 °C a 130 °C.

30 Puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XIII, que es un compuesto aldehído, al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula Química XII, que es un derivado de hidroximetilo, en un solvente de dimetilsulfóxido durante 2 a 5 horas con un complejo de trióxido de azufre de piridina mediante el uso de una reacción de oxidación conocida genéricamente.

35 Puede prepararse un compuesto de Fórmula Química XIV, que es trimetilsililo cianuro, al hacer reaccionar cianuro de trimetilsililo con el compuesto aldehído de la Fórmula Química XIII. El solvente en esta reacción es, preferentemente, diclorometano, la reacción puede hacerse progresar mediante la adición de yoduro de zinc en 1 a 1,5 equivalentes, y la reacción puede completarse dejando que progrese durante 1 hora a una temperatura de reacción de 0 °C, y durante 3 a 5 horas a 25 °C.

A continuación, puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XV, que es un derivado de ácido hidroxiaacético, al mismo tiempo que el compuesto de la Fórmula Química XIV se calienta en ácido clorhídrico concentrado y se elimina el grupo 4-metoxibencilo. En la presente descripción, el ácido clorhídrico concentrado puede usarse de 20 a 30 veces en volumen con respecto al compuesto de la Fórmula Química XIV, y la reacción puede completarse al hacer reaccionar el resultado durante 18 a 20 horas a 100 °C.

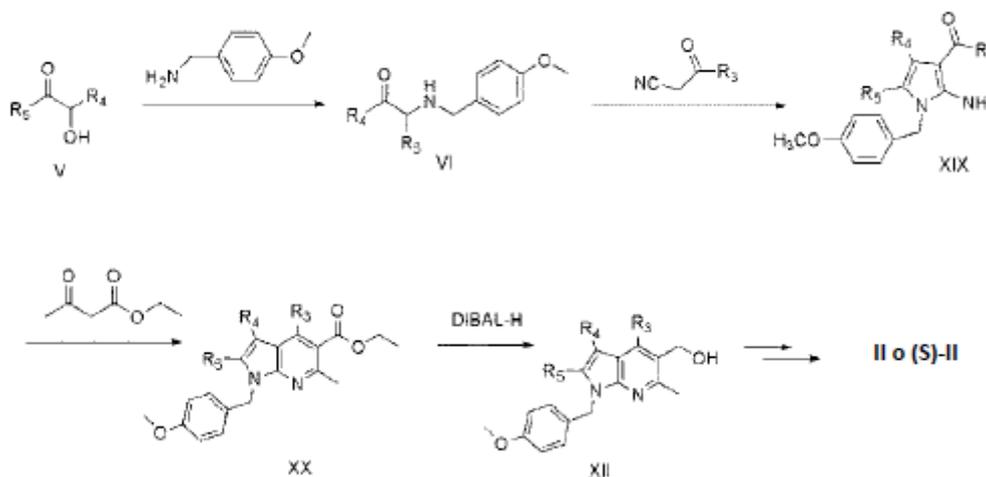
Puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XVI a partir del compuesto de la Fórmula Química XV mediante el uso de una reacción de esterificación genéricamente conocida, y puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química II (un racemato) mediante la disolución del compuesto de la Fórmula Química XVI en diclorometano, de 50 a 60 veces, mediante la adición a ello de acetato de terc-butilo, de 10 a 20 veces, enfriando la mezcla a 10 °C, adicionándole ácido perclórico al 70 %, de 2 a 5 equivalentes, durante 30 minutos a 1 hora, después se agita el resultado durante 5 a 8 horas, de 20 °C a 25 °C, y se termina la reacción.

Además, para sintetizar un derivado quiral del compuesto de la Fórmula Química II, el derivado de hidroxiéster de la Fórmula Química XVI se disuelve en diclorometano anhidro, de 50 a 60 veces, mediante la adición a ello de 2 a 2,5 equivalentes de trifluoroacético anhídrido, y el resultado se enfría a -78 °C. Después se diluyen de 2 a 2,5 equivalentes de dimetilsulfóxido con el doble del volumen de diclorometano, el resultado se adiciona lentamente al líquido mezclado descrito anteriormente, y el resultado se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. Puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XVII mediante la disolución del compuesto del compuesto XVI en 5 veces el volumen de diclorometano, se adiciona lentamente el resultado a la solución de reacción anterior, se agita el resultado durante 1 hora a la misma temperatura, se adicionan 5 equivalentes de trietilamina a ello, se agita el resultado durante 30 minutos, y después se completa la reacción.

Después, se prepara un compuesto de la Fórmula Química XVIII mediante reducción estereoselectiva del compuesto de la Fórmula Química XVII, preparado anteriormente, mediante el uso de un procedimiento conocido (Publicación Internacional núm. WO2010/130034A1, Página 45, Ejemplo 2), puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química (S)-II al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula Química XVIII con acetato de terc-butilo y ácido perclórico mediante el uso del mismo procedimiento descrito anteriormente. El compuesto de la Fórmula Química (S)-II puede usarse como un producto intermedio.

Además, el producto intermedio representado por la Fórmula Química XII en la Fórmula de Reacción 2, puede prepararse mediante el uso del procedimiento de la Fórmula de Reacción 3.

[Fórmula de Reacción 3]



Se preparó un compuesto de la Fórmula Química VI mediante la adición de un compuesto de la Fórmula Química V y parametoxibencilamina a un solvente orgánico tal como benceno, tolueno y xileno, preferentemente, tolueno, mediante la configuración de un aparato de trampa de decantación, calentando el resultado bajo reflujo durante 2 a 5 horas, y después se deshidrata, y puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XIX mediante la adición de 2-ciano-4-cloroacetofenona al interior del aparato, calentando el resultado durante las siguientes 2 a 5 horas, y después se deshidrata.

El compuesto de la Fórmula Química XIX preparado anteriormente se disuelve en un solvente orgánico tal como benceno, tolueno y xileno, preferentemente, tolueno, y puede prepararse un compuesto de la Fórmula Química XX mediante la adición a ello de acetoacetato de etilo y para-toluenosulfona (cantidad catalítica) y después se calienta el resultado bajo reflujo durante 5 a 10 horas. El compuesto de la Fórmula Química XX puede hacerse reaccionar de manera similar a la

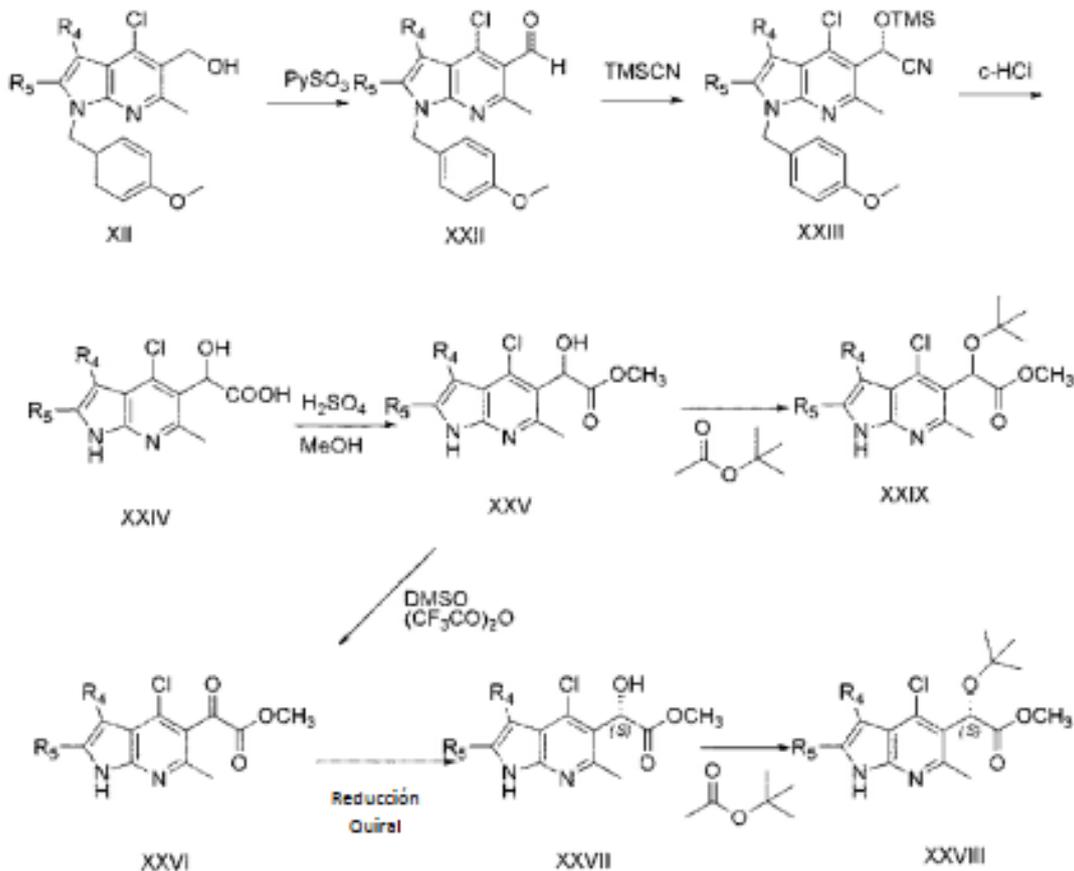
Fórmula de Reacción 1, y el compuesto de la Fórmula Química II o la Fórmula Química (S)-II puede prepararse a través del compuesto de la Fórmula Química XII.

Además, el compuesto de la Fórmula Química I puede prepararse mediante el uso de otros procedimientos de preparación de la Fórmula de Reacción 4 y de la Fórmula de Reacción 5.

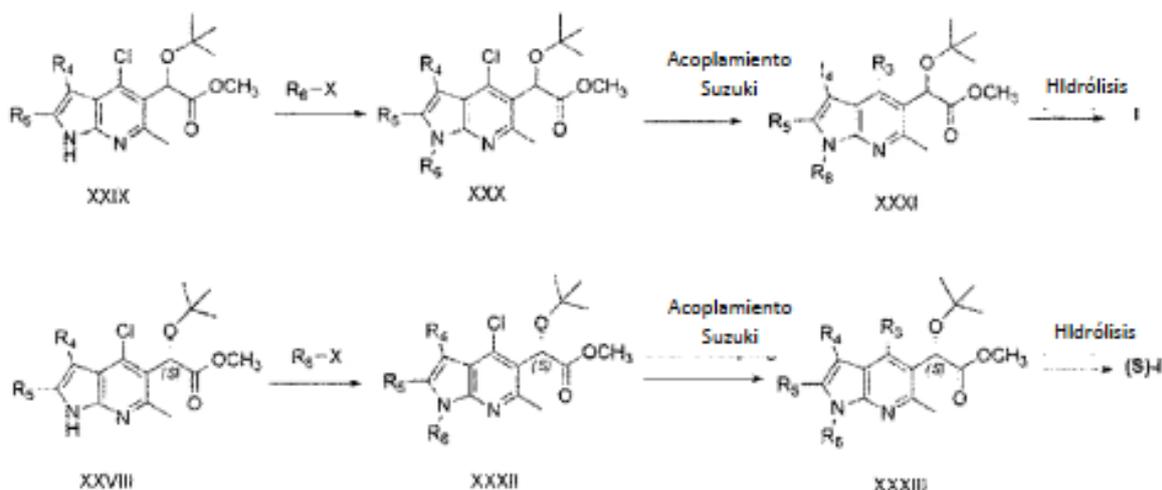
Un compuesto intermedio de la Fórmula Química XXIX (racemato) y un compuesto intermedio de la Fórmula Química XXVIII (isómero S), en los que la posición R₃ se sustituye con halógeno (Cl), pueden prepararse cada uno como en la siguiente Fórmula de Reacción 4, y el compuesto de la Fórmula Química I y el compuesto de la Fórmula Química (S)-I pueden prepararse cada uno al hacer reaccionar estos compuestos intermedios como en la Fórmula de Reacción 5.

La preparación puede realizarse de manera similar a la reacción en las etapas correspondientes de la Fórmula de Reacción 1 y de la Fórmula de reacción 2, y se muestran procedimientos detallados en los ejemplos de preparación y en los ejemplos.

[Fórmula de Reacción 4]

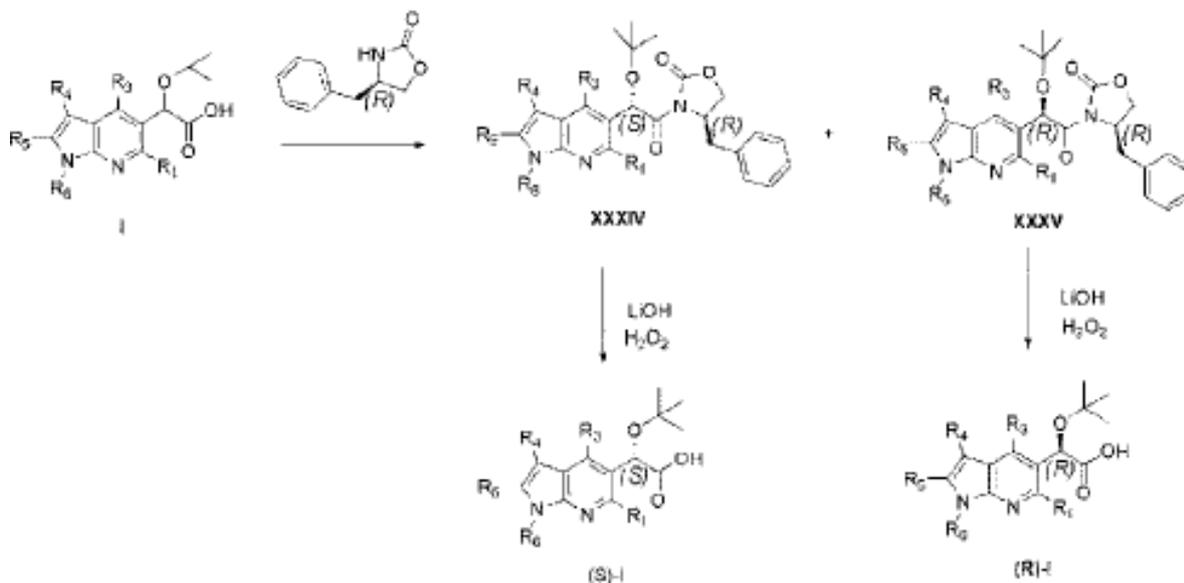


[Fórmula de Reacción 5]



Además, el compuesto representado por la Fórmula Química I puede prepararse a partir del compuesto de la Fórmula Química II de acuerdo con la Fórmula de Reacción 1, que es un compuesto intermedio racémico, y el compuesto de la Fórmula Química I sintetizado, como anteriormente, puede separarse de una mezcla racémica en cada isómero por separado como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción.

[Fórmula de Reacción 6]



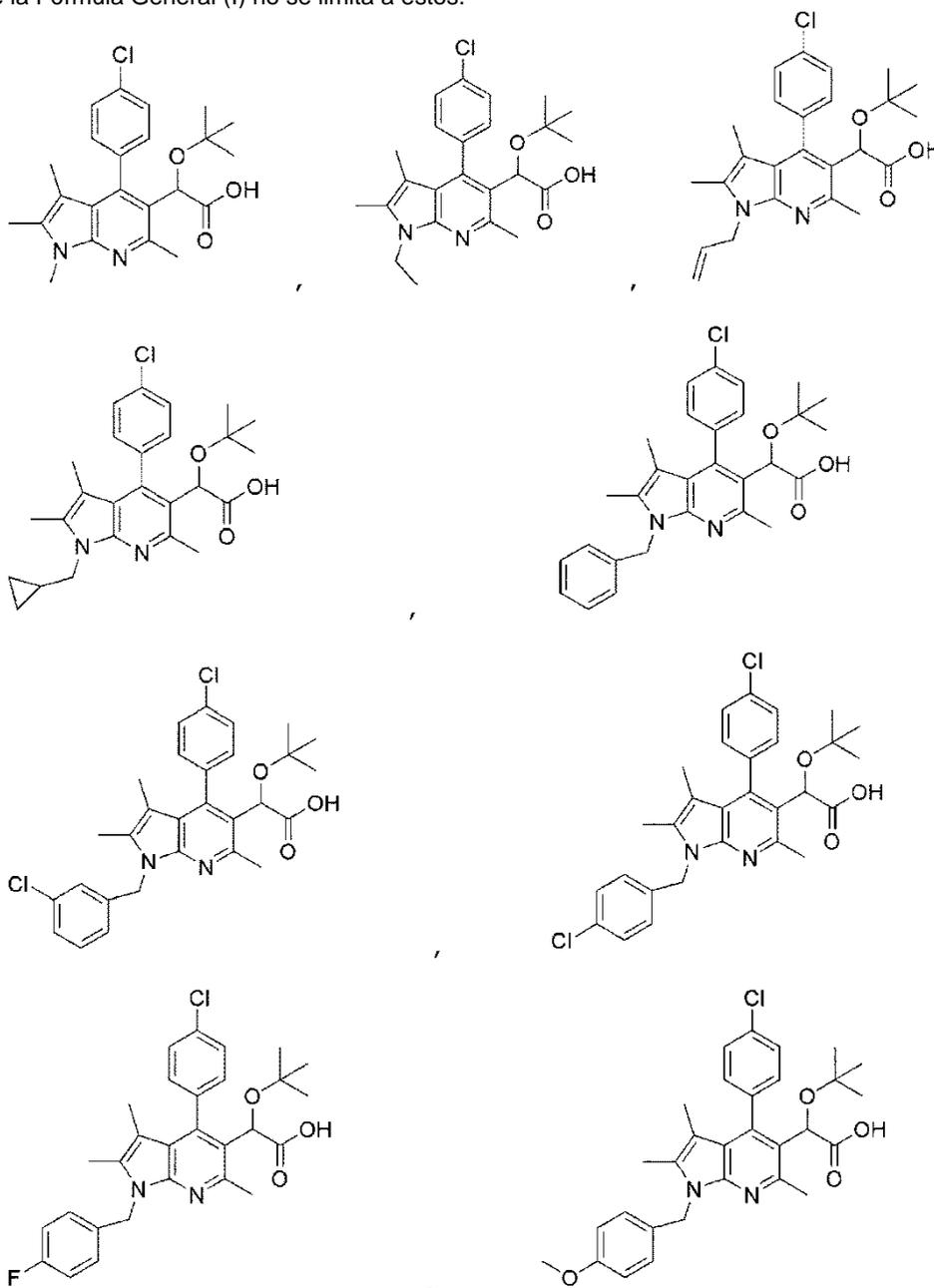
10 El compuesto de la Fórmula Química I de acuerdo con la presente invención es un racemato y, como se muestra en la Fórmula de Reacción 6, cada uno de los compuestos de la Fórmula Química (S)-I y (R)-I pueden obtenerse mediante la conversión del compuesto de la Fórmula Química I en un diastereoisómero mediante el uso de un quiral auxiliar, que separa un estereoisómero, y después se elimina el auxiliar. La reacción puede realizarse mediante el uso de un procedimiento conocido en la página 55 de la Publicación internacional núm. WO2009/062308A1. Después que el

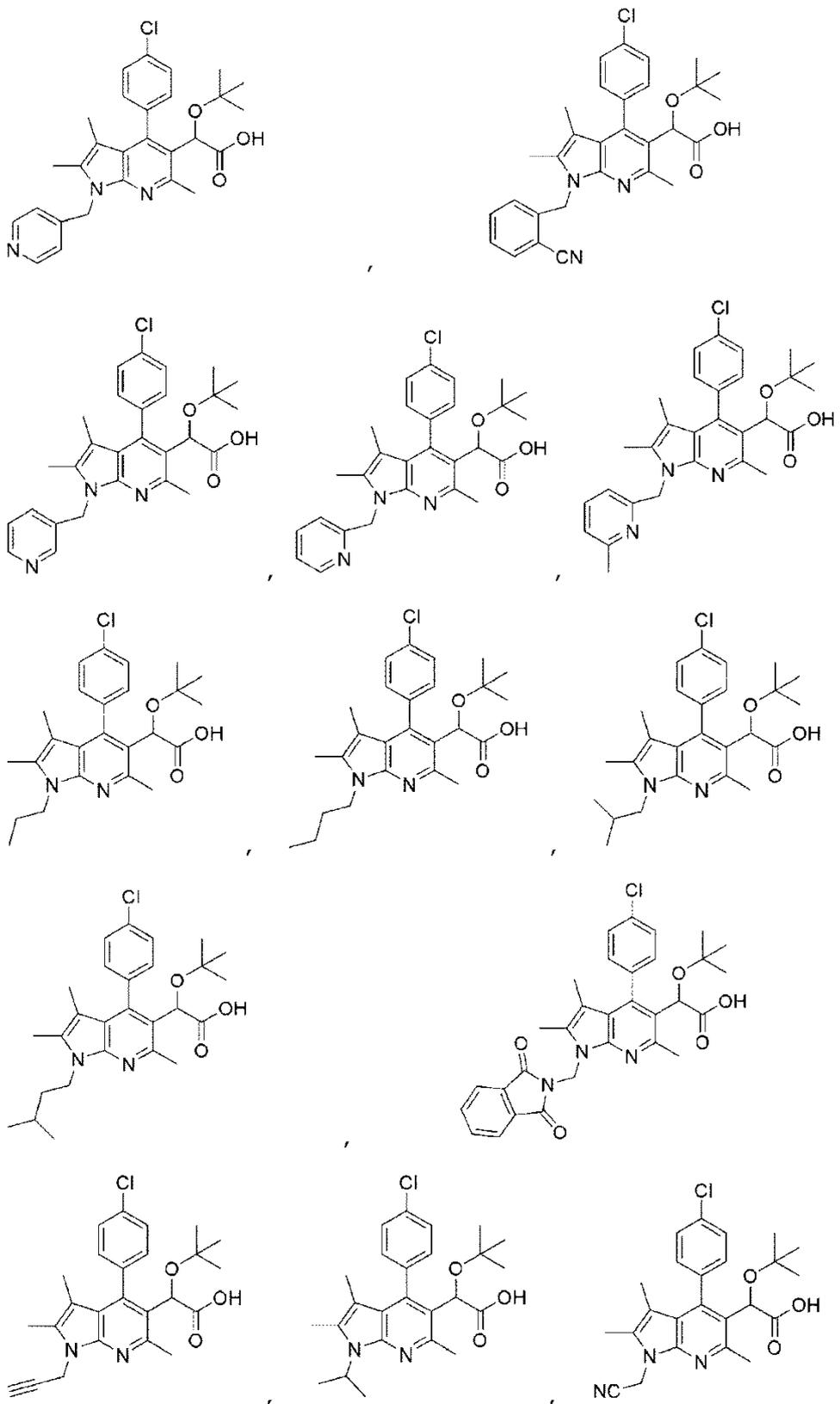
15 compuesto de la Fórmula Química I se hizo reaccionar con O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) en una base de diisopropilamina durante 5 horas a 35 °C para activar el ácido carboxílico, se añadió (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona a la solución en la que se adicionó hidruro de sodio al tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción puede completarse mediante la agitación durante 30 minutos, y mediante el uso de un procedimiento cromatográfico, puede obtenerse un diastereoisómero de la

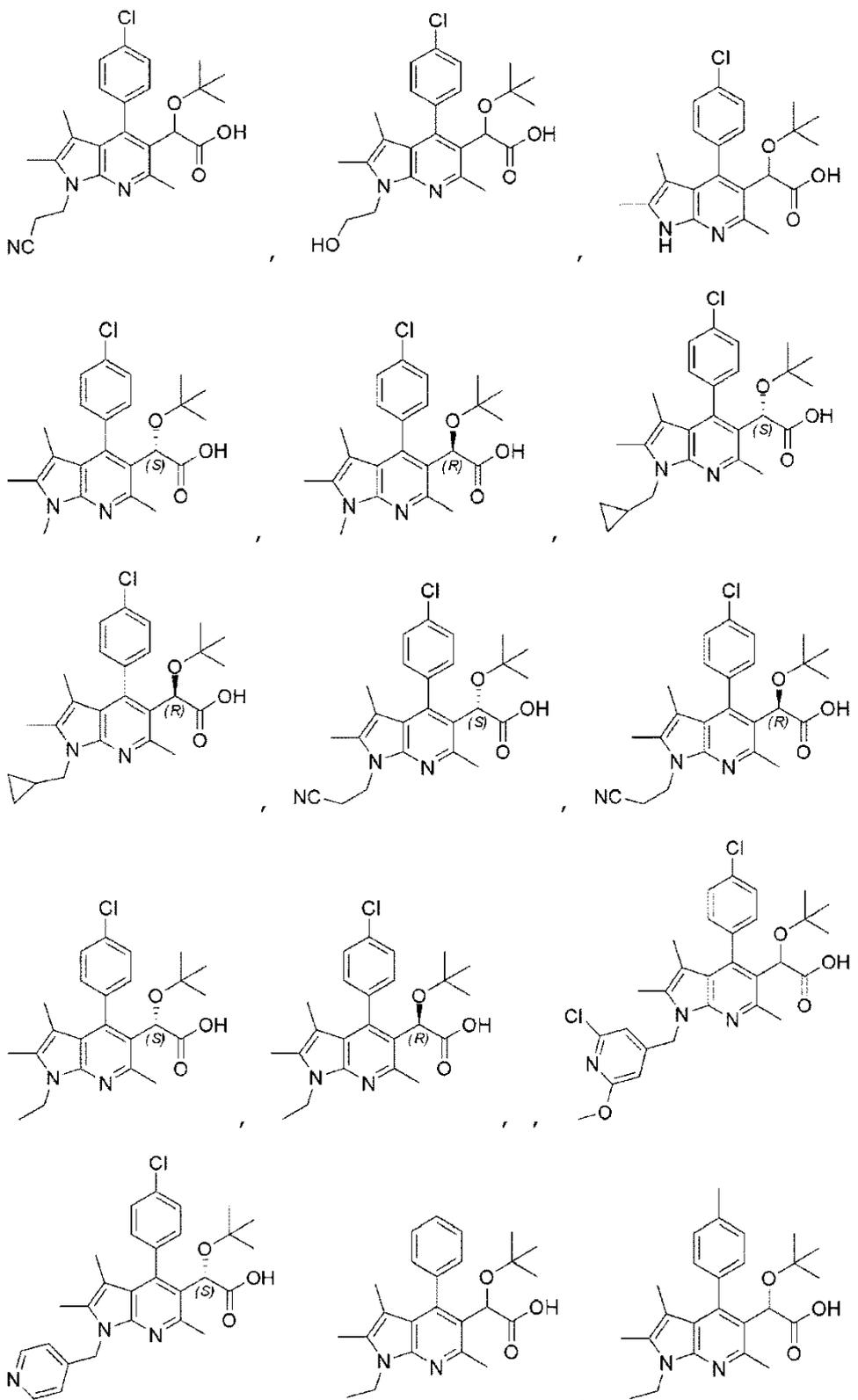
Fórmula Química XXXIV con un rendimiento de 20 % a 30 %, y puede obtenerse un diastereoisómero de la Fórmula Química XXXV con un 30 % a 40 % de rendimiento.

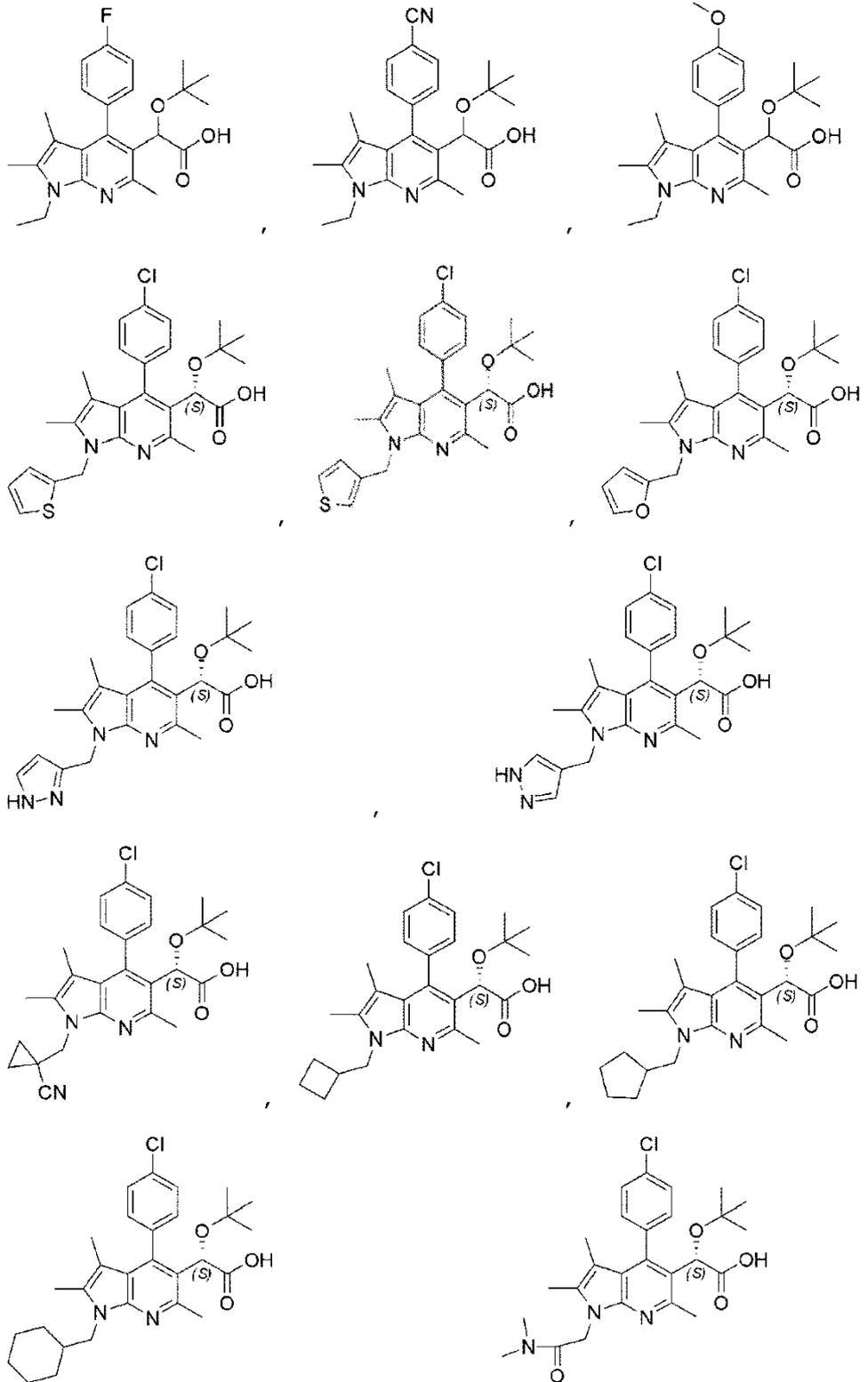
5 El compuesto separado de la Fórmula Química XXXIV y el compuesto de la Fórmula Química XXXV cada uno reacciona de acuerdo con procedimientos conocidos mediante el uso de peróxido de hidrógeno al 30 % y un hidrato de hidróxido de litio en tetrahidrofurano y agua, que es un solvente, y el compuesto de la Fórmula Química (S)-I y el compuesto de la Fórmula Química (R)-I pueden obtenerse cada uno con un rendimiento de 60 % a 75 %. Los solventes de reacción y las cantidades de los mismos pueden usarse de acuerdo con reacciones similares conocidas para obtener compuestos objetivos.

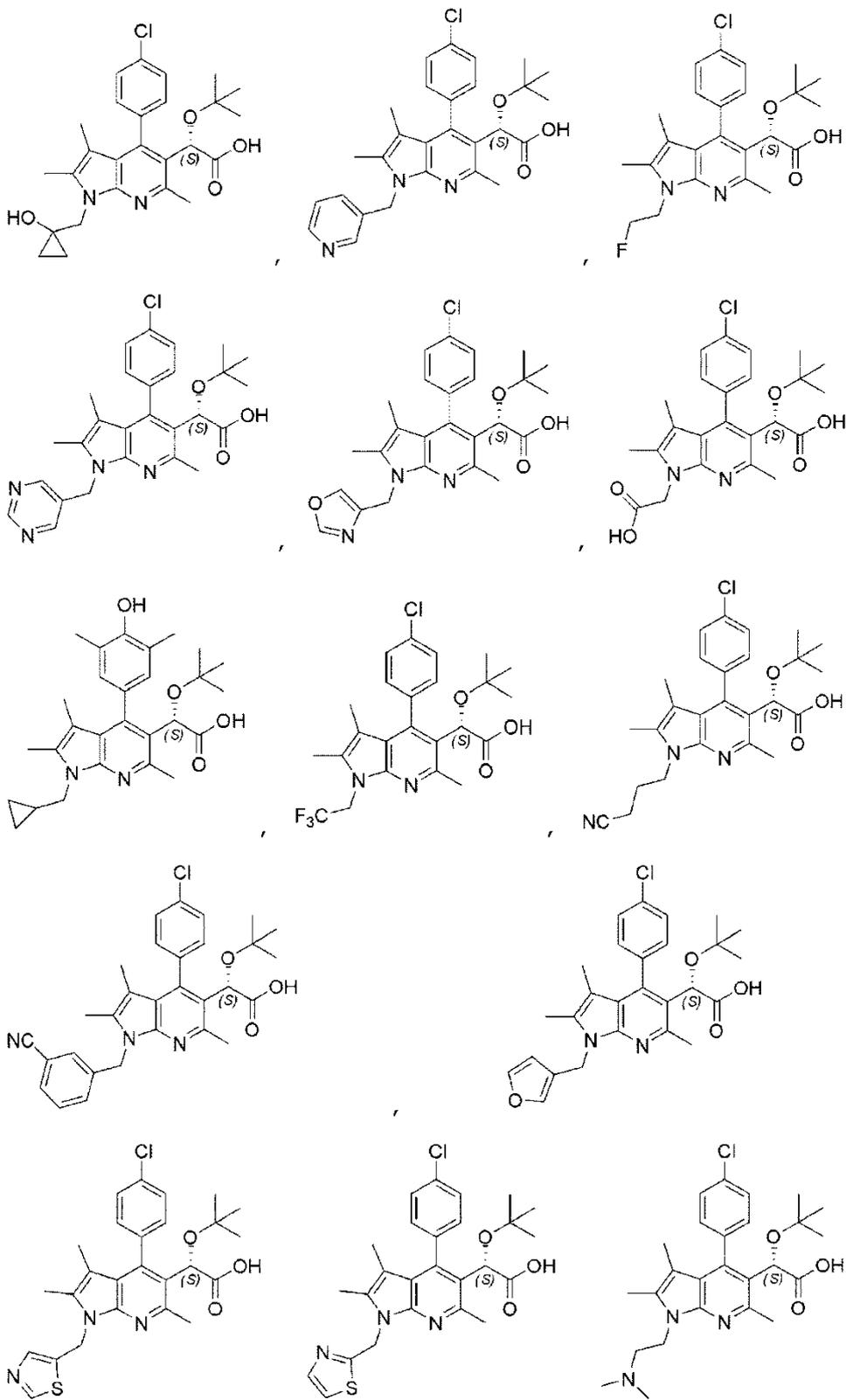
10 Los ejemplos del compuesto de la Fórmula General (I) de la presente invención, que pueden prepararse mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente, se muestran como las siguientes fórmulas estructurales, sin embargo, el compuesto de la Fórmula General (I) no se limita a estos.

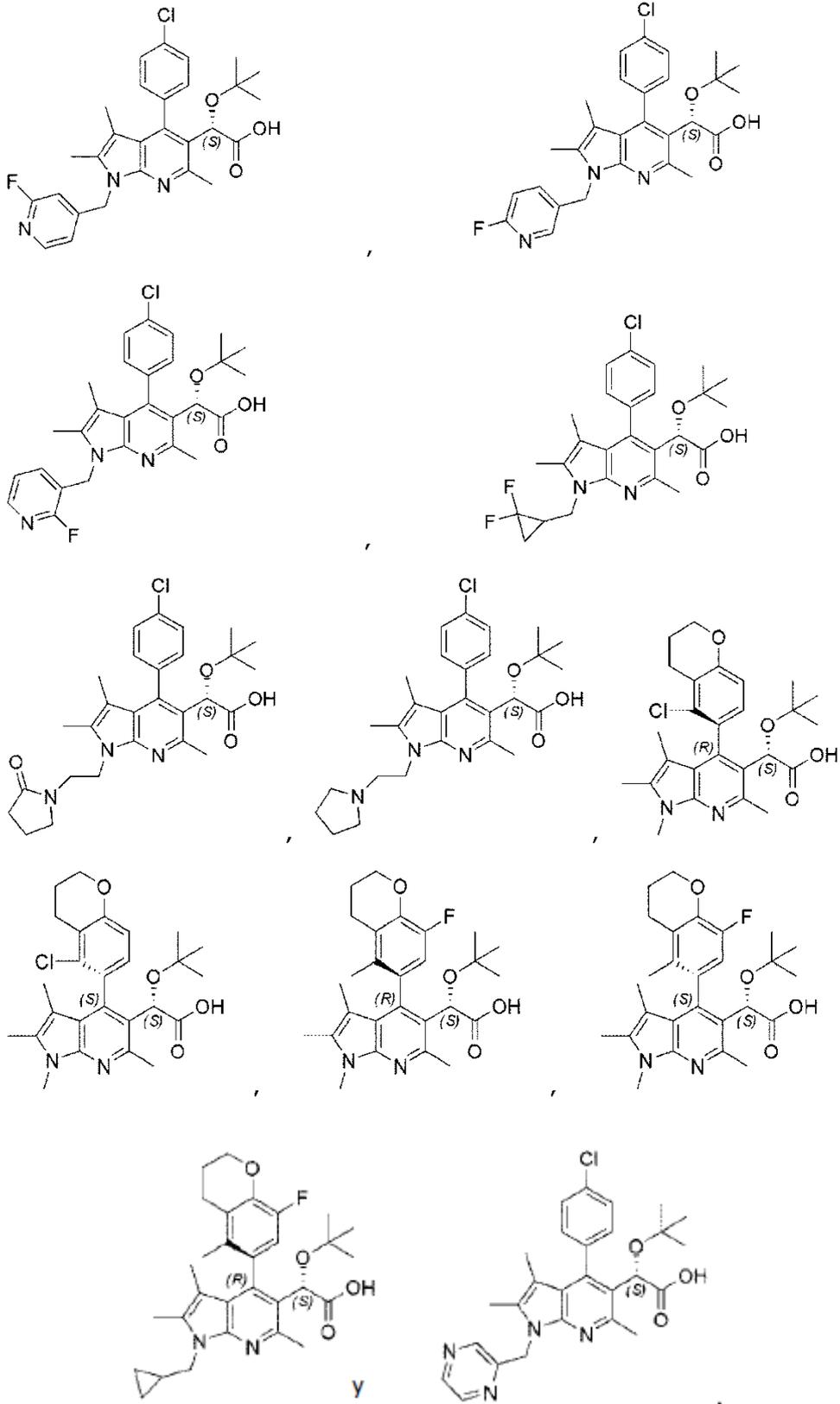












5

10

15

El compuesto de la Fórmula Química I de la presente invención preparado como anteriormente puede formar una sal, particularmente, una sal aceptable farmacéuticamente. La sal aceptable farmacéuticamente adecuada es una sal comúnmente utilizada en las técnicas relacionadas, tal como una sal de adición ácida, y no está particularmente limitada (consulte la literatura [J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1]). Los ejemplos de la sal de adición ácida aceptable farmacéuticamente incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido ortofosfórico o ácido

sulfúrico; o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico o ácido acetilsalicílico.

5 Además, puede obtenerse una sal metálica aceptable farmacéuticamente de acuerdo con procedimientos comunes mediante el uso de una base. Por ejemplo, puede obtenerse una sal metálica aceptable farmacéuticamente mediante la disolución del compuesto de la Fórmula Química I en un exceso de hidróxido de metal alcalino o solución de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando la sal del compuesto no disuelto, después evaporando el filtrado, y secando el resultado. En este momento, es particularmente preferido preparar una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de calcio como una sal metálica, y estas sales metálicas pueden hacerse reaccionar con sales apropiadas (por ejemplo, ácido nítrico).

10 Puede usarse una sal o solvato inaceptable farmacéuticamente del compuesto de la Fórmula Química I como un compuesto intermedio cuando se prepara el compuesto de la Fórmula Química I, o la sal aceptable farmacéuticamente o el solvato de la misma.

15 El compuesto de la Fórmula Química I de la presente invención incluye no solo sales aceptables farmacéuticamente del mismo, sino todos los solvatos e hidratos que pueden prepararse a partir de este, e incluye también todos los estereoisómeros posibles. El solvato, el hidrato y el estereoisómero del compuesto de la Fórmula Química I pueden prepararse y usarse a partir del compuesto de la Fórmula Química I mediante el uso de procedimientos comunes.

20 Además, el compuesto de la Fórmula Química I de acuerdo con la presente invención puede prepararse en una forma cristalina o en una forma no cristalina, y cuando el compuesto de la Fórmula Química I se prepara en forma cristalina, puede hidratarse o solvotarse aleatoriamente. En la presente invención, el compuesto de la Fórmula Química I no solo puede incluir un hidrato estequiométrico, sino que también incluye un compuesto que contiene varias cantidades de agua. El solvato del compuesto de la Fórmula Química I de acuerdo con la presente invención incluye tanto los solvatos estequiométricos como los solvatos no estequiométricos.

25 Además, la presente invención proporciona el compuesto representado por la Fórmula Química II, que es un compuesto intermedio útil en la preparación del compuesto representado por la Fórmula Química I.

30 Además, la presente invención proporciona una composición antiviral en la que el compuesto de la Fórmula Química I, o la sal, el hidrato, el solvato o el isómero aceptable farmacéuticamente del mismo se incluyen como un ingrediente activo. En la presente descripción, la composición antiviral es particularmente una composición para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

35 En los ejemplos experimentales de la presente invención, se verificó que el compuesto de la Fórmula Química I tiene un excelente efecto de supresión para el VIH-1 mientras que tiene baja citotoxicidad, y por lo tanto tiene alta selectividad y actividad antiviral para el VIH-1.

40 La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una forma de administración oral o en una forma de inyección. Los ejemplos de la formulación para la administración oral incluyen tabletas, cápsulas y similares, y estas formulaciones contienen un diluyente (por ejemplo: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina) y un deslizante (por ejemplo: sílice, talco, ácido esteárico y una sal de magnesio o calcio del mismo y/o polietilenglicol), además de una sustancia activa. La tableta puede contener, además, un aglutinante tal como silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinil picolidina, y en dependencia del caso, puede incluir un agente desintegrante tal como almidón, agar, ácido algínico o una sal de sodio del mismo, o una mezcla para ebullición y/o un absorbente, un colorante, un agente aromatizante, y un agente edulcorante. La formulación de inyección es, preferentemente, una solución o suspensión acuosa isotónica.

45 La composición puede esterilizarse y/o contener un adyuvante tal como un conservante, un estabilizador, un polvo humectable o un acelerador de emulsión, una sal para la regulación de la presión osmótica y/o un agente tampón, y otras sustancias con utilidad terapéutica.

50 La formulación puede prepararse mediante el uso de procedimientos típicos de mezclado, granulación o recubrimiento, y puede contener un ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 75 % en peso y, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 % en peso. La unidad de formulación para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg contiene aproximadamente 10 a 200 mg de un ingrediente activo.

55 La dosificación preferente del compuesto de la presente invención es diferente en dependencia de la condición y el peso de los pacientes, la progresión de las enfermedades, la forma de los fármacos, la ruta y el período de tiempo de administración, pero pueden seleccionarse adecuadamente por los expertos en las técnicas relacionadas. Sin embargo, para una eficacia conveniente, el compuesto de la presente invención se administra, preferentemente, de 0,0001 a 100 mg/kg (peso) y, preferentemente, se administra de 0,001 a 100 mg/kg (peso) por 1 día. La administración puede ser por vía oral o no oral, suministrada una vez o partitivamente por un día.

60

65

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a mamíferos que incluyen ratas, ratones, animales domésticos, seres humanos y similares, a través de diversas rutas. Pueden usarse todos los tipos de administraciones, y por ejemplo, la administración puede suministrarse por vía oral, o mediante una inyección rectal o intravenosa, intramuscular, hiperdérmica, dural intrauterina o intracerebroventricular.

5

[Efectos ventajosos]

Como se describió anteriormente, un compuesto de la Fórmula Química I de la presente invención, o una sal, un hidrato, un solvato o un isómero del mismo, aceptable farmacéuticamente, es eficaz en el tratamiento de la infección por virus, particularmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), debido a que tiene alta selectividad y actividad antiviral contra el VIH-1 del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) al mismo tiempo que tiene baja toxicidad.

10

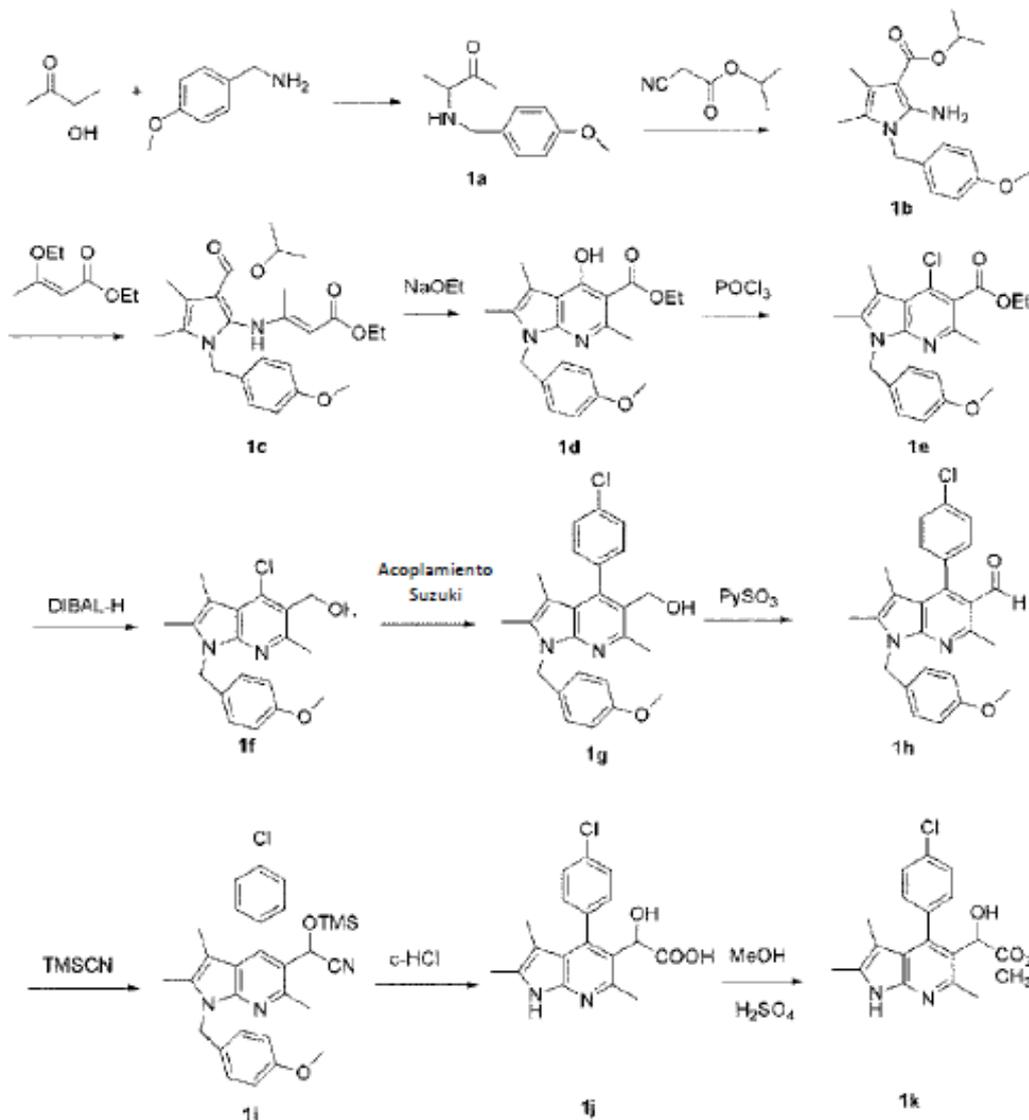
[Modo de divulgación]

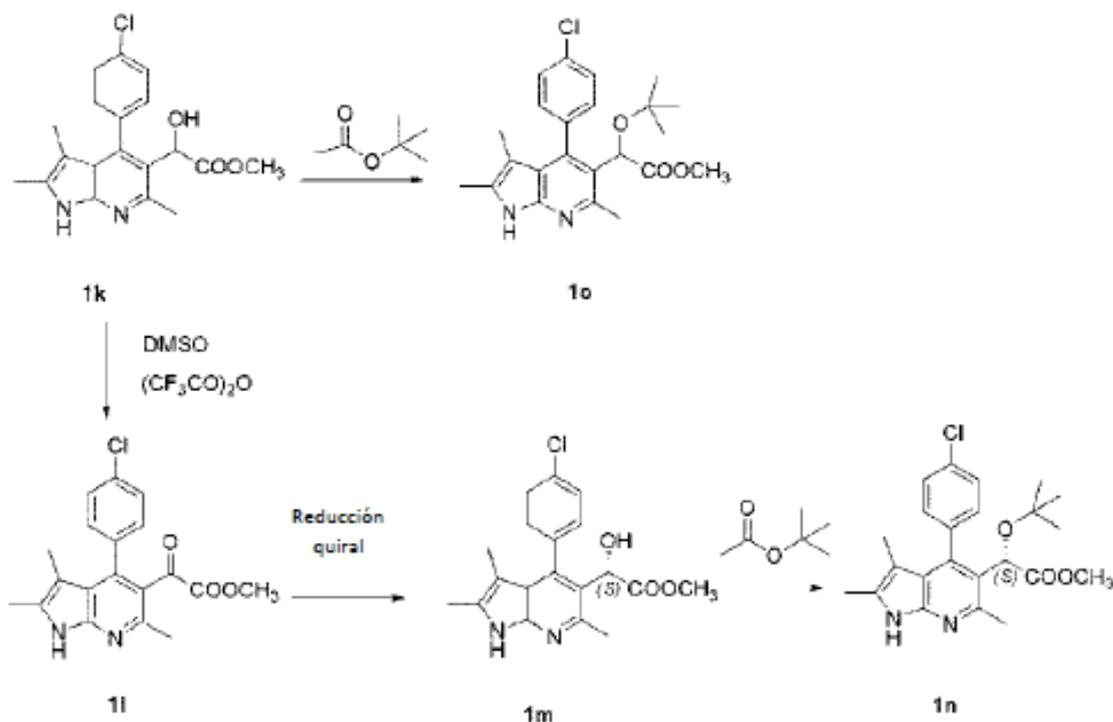
En la presente descripción, se describirá con más detalle la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos de preparación y los ejemplos son solo para fines ilustrativos, y el alcance de la presente invención no se limita a estos.

15

Ejemplo de Preparación 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1n y 1o)

20





Etapa 1: Preparación de isopropil 2-amino-1-(4-metoxibencil)-4, 5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxilato (1b)

5 La acetoina (88 g, 1,0 mol) y la 4-metoxibencilamina (132 mL, 1,0 mol) se disolvieron en ciclohexano (500 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas después de instalar un aparato de trampa de Dean-Stark. A continuación, el material de reacción se enfrió a 0 °C, a ello se añadió lentamente isopropilcianoacetato (126 mL, 1,0 mol), y después el resultado se sometió a reflujo durante 2 horas de la misma manera que anteriormente. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=5/1), y se obtuvieron 112 g (35 %) de un compuesto objetivo 1b en una forma sólida marrón.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 6H), 2,03 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,85 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 6,98 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H); MS (EI, m/e)=316 (M^+).

15 Etapa 2: Preparación de isopropil 2-(4-etoxi-4-oxobut-2-en-2-ilamino)-1-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxilato (1c)

Después que el compuesto 1b (40 g, 126,4 mmol) y el éster etílico del ácido 3-metoxi-but-2-enoico (24 g, 151,7 mmol), preparado mediante el uso del siguiente procedimiento se disolvieran en orto-xileno (300 mL), a ello se adicionó ácido 4-toluenosulfónico (730 mg, 3,7 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=9/1), y se obtuvo un compuesto objetivo 1c (46,5 g, 86 %) en un estado líquido amarillo.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (m, 9H), 1,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,14 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,95 (d, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 6,93 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 9,63 (s, 1H); MS (EI, m/e)=428 (M^+).

Preparación de éster etílico del ácido 3-metoxi-but-2-enoico

Después de mezclar acetoacetato de etilo (300 mL, 2,35 mol) y ortoformato de trimetilo (390 mL, 2,35 mol), a ello se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (4,3 mL, 0,08 mol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de asegurar la terminación de la reacción, a ello se añadió carbonato de potasio (34 g, 0,25 mol), y el resultado se agitó intensamente durante 30 minutos. Los sólidos producidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una pequeña cantidad de hexano normal al residuo, el resultado se enfrió a -40 °C para producir sólidos, y los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano normal que se enfrió a -40 °C, y se secó bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo (142 g, 38 %).

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,34 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,81 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 4,14 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 4,99 (s, 1H).

Etapas 3: Preparación de etil 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato (1d)

5 Después de disolver el compuesto 1c (55 g, 128,3 mmol) en etanol anhidro (600 mL), a ello se añadió etóxido de sodio al 21 % (80 mL, 205,3 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución de reacción, el resultado se concentró bajo presión reducida de manera que el volumen se convirtiera en 1/2. Esta solución se enfrió a 0 °C, y se neutralizó a pH 7 o cercano mediante el uso de ácido acético. A esta solución se añadieron agua (300 mL) y hexano normal (300 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Los precipitados producidos se filtraron, se lavaron suficientemente con hexano normal, y después se secaron para dar un compuesto objetivo 1d (34 g, 70%).

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (t, J=7,1Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,47 (q, J=7,1Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,82 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,6Hz, 2H), 12,67 (s, 1H); MS (EI, m/e)=368 (M⁺).

Etapas 4: Preparación de etil 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato (1e)

15 Se añadió oxiclورو de fósforo (V) (170 mL, 1,09 mol) al compuesto 1d (40,3 g, 0,11 mol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. Después de completar la reacción, se eliminó el exceso de oxiclورو de fósforo (V) mediante concentración bajo presión reducida, el resultado se enfrió a 0 °C, y después a ello se añadió diclorometano (400 mL). A esto se añadió lentamente agua helada, el resultado se agitó durante 30 minutos para descomponer el oxiclورو de fósforo (V) residual, y después se separó la capa orgánica. Después de extraer la capa acuosa con diclorometano (300 mLx3), las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=15/1) para dar un compuesto objetivo 1e (36 g, 85 %) en un estado sólido.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (t, J=7,1Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,47 (q, J=7,1Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,79 (d, J=8,6Hz, 2H); MS (EI, m/e)=386 (M⁺).

Etapas 5: Preparación de (4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (1f)

30 El compuesto 1e (30 g, 77,5 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (350 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después de añadir a ello una solución DIBAL 1,5 M/tolueno (60 mL, 90 mmol) durante 5 minutos, el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de completar la reacción, a ello se añadió lentamente una solución acuosa de HCl 2 N, y el resultado se diluyó con diclorometano (400 mL), y después se agitó durante 30 minutos mientras que se aumentó la temperatura lentamente hasta la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (300 mLx2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadió una cantidad moderada de hexano normal a los sólidos producidos, y el resultado se agitó. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano normal, y se secaron para dar un compuesto objetivo 1f (22,5 g, 84 %).

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (t, J=6,0Hz, 1H, -OH), 2,22 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,97 (d, J=6,0Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,6Hz, 2H); MS (EI, m/e)=344 (M⁺).

Etapas 6: Preparación de (4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il)metanol (1g)

45 Después de disolver el compuesto 1f (7,72 g, 22,3 mmol) en dimetilformamida (110 mL), a ello se añadió éster de pinacol ácido 4-clorofenilborónico (5,96 g, 25,73 mmol) y carbonato de potasio (9,3 g, 111,9 mmol), y se eliminó el oxígeno pasando el gas nitrógeno a través de la solución. Después de esto, se añadió tetrakis-trifenilfosfina paladio (Pd(PPh₃)₄) (5,16 g, 4,5 mmol), y después se eliminó completamente el oxígeno al pasar continuamente a través de nitrógeno, y el resultado se calentó bajo nitrógeno durante 6 horas de 100 °C a 110 °C. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y en ese momento, las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración a través de una capa de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=8/1 y 4/1) para dar un compuesto objetivo 1g (4,33 g, 46 %). Se recolectó el material de partida sin reaccionar (3,2 g).

50 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,3Hz, 2H); MS (EI, m/e)=420 (M⁺).

Etapas 7: Preparación de 4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (1h)

60 Después de disolver el compuesto 1g (3,6 g, 8,55 mmol) en dimetilsulfóxido (18 mL), a ello se añadió trietilamina (4,17 mL, 29,9 mmol), y la mezcla se enfrió a 10 °C. A la solución anterior se añadió un complejo de trióxido de azufre piridina (4,08 g, 25,7 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (8 mL), durante 5 minutos. Después de esto, el resultado se agitó durante 3 horas a 25 °C para completar la reacción, y la solución de reacción se vertió en agua (100 mL). Los sólidos producidos se filtraron y se lavaron suficientemente con agua. Los sólidos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo (100 mL), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó

65

mediante el uso de cromatografía en columna (hexano normal/acetato de etilo=6/1) para dar un compuesto objetivo puro 1 h (2,32 g, 64 %) en un estado sólido.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,82 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,3Hz, 2H), 9,94 (s, 1H); MS (EI, m/e)=418 (M⁺).

5

Etapa 8: Preparación de 2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-5-il)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo (1i)

10

Después de disolver el compuesto 1h (2,32 g, 5,5 mmol) en diclorometano (48 mL) y de enfriar la mezcla a 0 °C, a ello se añadió rápidamente yoduro de zinc (ZnI₂) (1,93 g, 6,0 mmol) bajo nitrógeno y posteriormente a ello se añadió trimetilsililo cianuro (1,22 mL, 22,1 mmol) durante 5 minutos mediante el uso de una jeringa. El resultado se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 horas a 25 °C para completar la reacción. La solución de la reacción se diluyó con diclorometano (70 mL), se lavó con agua (60 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo 1i. El compuesto 1i se usó para la reacción de la etapa siguiente sin purificación.

15

Etapa 9: Preparación de ácido 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-5-il)-2-hidroxiacético (1j)

20

Al compuesto 1i se añadió ácido clorhídrico concentrado (51 mL) (cantidad teórica 5,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 100 °C. Posteriormente, el material de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió metanol, y el resultado se concentró una vez más bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío para dar un compuesto objetivo 1j (cantidad teórica 5,5 mmol). El compuesto 1j se usó para la siguiente reacción sin purificación.

25

Etapa 10: Preparación de metil 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato (1k)

30

Después de disolver el compuesto 1j (cantidad teórica 5,5 mmol) en metanol (65 mL), a ello se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,8 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El material de la reacción se enfrió a 5 °C, y después se ajustó a pH 7,5 mediante el uso de una solución acuosa de NaOH 2N. El metanol del material de reacción se eliminó mediante concentración bajo presión reducida, al resultado se añadió agua (20 mL) y se extrajo un producto con diclorometano (100 mLx2), se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=4/1 y 1/1) para dar un compuesto objetivo puro 1k (2,32 g, 64 %) en un estado sólido.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,48 (s, 1H, -OH), 3,70 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,6Hz, 2H), 9,69 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=359 (M⁺).

Etapa 11: Preparación de metil 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-5-il)-2-oxoacetato (11)

40

Después de añadir trifluoroacético anhídrido (2,4 mL, 15,88 mmol) a diclorometano (50 mL) y de enfriar la mezcla a -78 °C, a ello se añadió lentamente dimetilsulfóxido (1,2 mL) disuelto en diclorometano (5 mL), y el resultado se agitó durante 30 minutos. El compuesto 1k (2,85 g, 7,9 mmol) disuelto en diclorometano (15 mL) se añadió lentamente a la solución anterior, el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, después a ello se añadió lentamente trietilamina (5 mL, 35,7 mmol), y el resultado se agitó durante 30 minutos. Para completar la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) al material de la reacción, la temperatura se elevó lentamente a 0 °C, y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después de extraer el resultado con diclorometano (30 mLx3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. Después de añadir diclorometano (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) al residuo y de agitar el resultado durante 10 minutos, los sólidos producidos se filtraron, se combinaron, y se lavaron con una mezcla líquida de diclorometano/acetato de etilo=1/1 (10 mL) para dar un primer compuesto objetivo. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, hexano:acetato de etilo=3:1) para dar un segundo compuesto objetivo. Los primeros y segundos compuestos obtenidos se combinaron para dar 2,48 g (87 %) de un compuesto objetivo 11.

50

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,53 (s, 2H), 11,71 (s, 1H); MS (EI, m/e)=357 (M⁺).

55

Etapa 12: Preparación de (S)-metil 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-5-il)-2-hidroxiacetato (1m)

60

Después de disolver el compuesto 11 (2,48 g, 6,95 mmol) en tolueno (30 mL) y diclorometano (30 mL) y de enfriar la mezcla a -35 °C, una solución de R-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina 1 M-tolueno (2,76 mL, 2,76 mmol) se añadió a ello, y después, al resultado se añadió lentamente catecolborano (1,25 g, 0,22 mmol) disuelto en diclorometano (30 mL) durante 1 hora. La temperatura se aumentó lentamente hasta cerca de -15 °C a 0 °C, y cuando la solución de reacción se volvió transparente, el resultado se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. Después, a ello se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio (300 mLx3) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3), y las capas orgánicas se combinaron,

65

se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentraron bajo presión reducida. Después de añadir diclorometano (10 mL) al residuo, y de agitar el resultado durante 10 minutos, los sólidos producidos se filtraron, se combinaron, y se lavaron con diclorometano (dos veces mediante el uso de 10 mL cada una) para dar un primer compuesto objetivo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1) para dar un segundo compuesto objetivo, y se obtuvo un total de 1,93 g (77 %) de un compuesto objetivo 1m.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,48 (s, 1H, -OH), 3,70 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,6Hz, 2H), 9,69 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=359 (M⁺).

Etapa 13: Preparación de (S)-metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1n)

Después de disolver el compuesto 1m (1,49 g, 3,6 mmol) en diclorometano (90 mL) y a ello se añadió acetato de terc-butilo (50 mL), el resultado se enfrió a 10 °C, y después, a ello se añadió ácido perclórico al 70 % (1,24 mL) durante 30 minutos. Después de eso, el resultado se agitó durante 5 horas a 20 °C, se enfrió con agua helada, se ajustó a pH 8,0 mediante el uso de una solución acuosa de Na₂CO₃ al 20%, y el resultado se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mLx2), y después las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=4/1) para dar un compuesto objetivo puro 1n (1,13 g, 76 %).

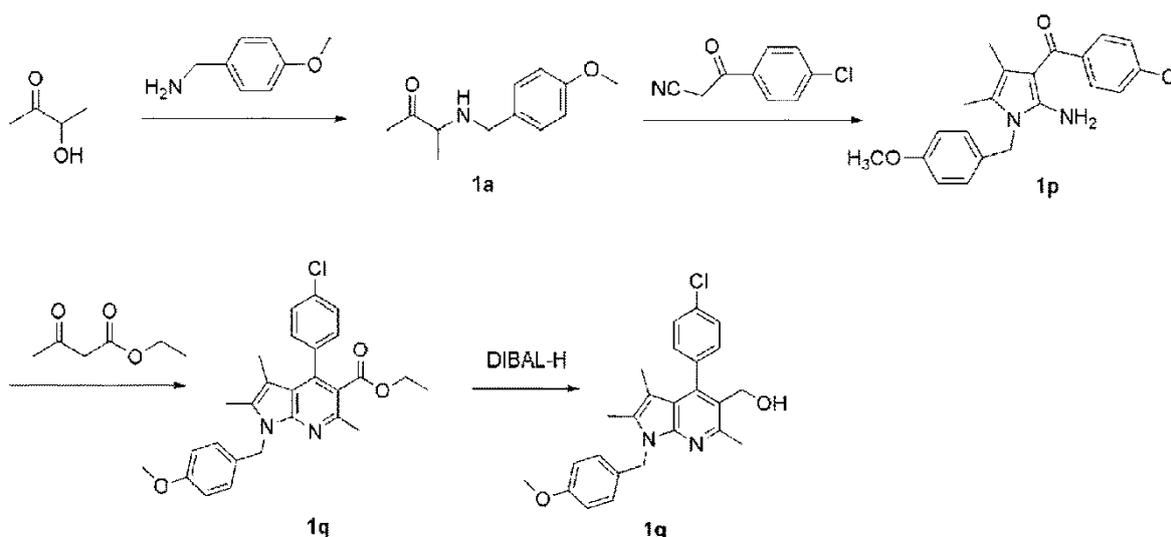
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 8,59 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=414 (M⁺).

Etapa 14: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1o)

Después de disolver el compuesto 1k (5,61 g, 15,63 mmol) en diclorometano (300 mL), la mezcla se enfrió a 0 °C, y a ello se añadió ácido perclórico al 70 % (9,3 mL, 108,23 mmol). A la solución de la reacción anterior se añadió acetato de terc-butilo (300 mL) muy lentamente, y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El resultado se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa de carbonato de potasio a 0 °C, a ello se añadió acetato de etilo (300 mL), y el resultado se agitó durante 10 minutos. Después de separar la capa orgánica y de extraer la capa acuosa con acetato de etilo (300 mLx2) una vez más, la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=3/1) para dar un compuesto objetivo 1o (4,48 g, 65 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 8,59 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=414 (M⁺).

Preparación del Ejemplo 2: Otro procedimiento para preparar 4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (1g) de la preparación del Ejemplo 1



Etapa 1: Preparación de (2-amino-1-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)(4-clorofenil)metanona (1p)

La acetoína (17,3 g, 196,3 mmol) y la parametoxibencilamina (25,5 mL, 196,3 mmol) se disolvieron en tolueno (400 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas después de instalar un aparato de trampa de decantación. Se aseguró que el agua producida en la reacción se recibió cuantitativamente en la trampa, y la solución de reacción se enfrió a 0 °C.

Se añadió 2-ciano-4-cloro-acetofenona (35,2 g, 196,3 mmol) a la solución de reacción, y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, y después se sometió a reflujo durante 2 horas. Después que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, a ello se añadió diclorometano (100 mL), y el resultado se agitó durante 10 minutos y después se filtró para dar un primer compuesto objetivo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=4/1) para dar un segundo compuesto objetivo. Los compuestos objetivo primero y segundo se combinaron para dar un compuesto 1p (21,4 g, rendimiento 30 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,86 (d, J=9Hz, 2H), 7,01 (d, J=9Hz, 2H), 7,37 (d, J=9Hz, 2H), 7,43 (d, J=9Hz, 2H); MS (EI, m/e)=367 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de etil 4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-carboxilato (1q)

El compuesto 1p (21,4 g, 57,9 mmol) se disolvió en benceno (300 mL), acetoacetato de etilo (11 mL, 86,8 mmol) y a ello se añadió ácido para-toluenosulfónico (1,1 g, 5,8 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución de reacción, el solvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=9/1) para dar un compuesto objetivo 1q (21,2 g, rendimiento 79 %).

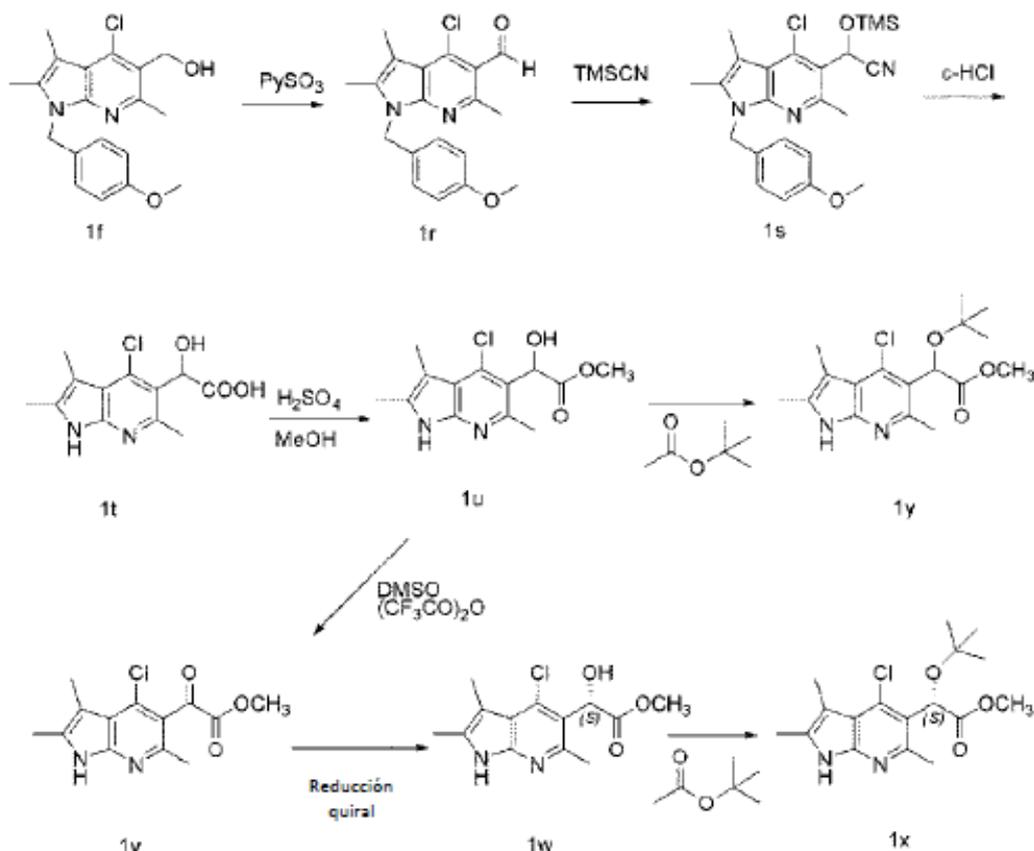
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (t, J=7Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,02 (q, J=6,75Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,79 (d, J=9, 2H), 7,03 (d, J=9, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,38 (d, J=9, 2H); MS (EI, m/e) =461 (M⁺).

Etapa 3: Preparación de 4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanol (1g)

El compuesto 1q (35,88 g, 77,5 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (350 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después, a ello se añadió una solución DIBAL/tolueno 1,5 M (60 mL, 90 mmol) durante 5 minutos, el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de completar la reacción, a ello se añadió lentamente una solución acuosa de HCl 2N, el resultado se diluyó con diclorometano (400 mL), y después el resultado se agitó durante 30 minutos mientras se elevaba lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (300 mLx2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después el solvente se concentró bajo presión reducida. Después de añadir una cantidad moderada de hexano normal a los sólidos producidos, el resultado se agitó, y los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano normal, y después se secaron para dar un compuesto objetivo 1 g (26,4 g, 81 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,3Hz, 2H); MS (EI, m/e)=420 (M⁺).

Preparación del Ejemplo 3: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1y) y (S)-metil 2-terc-butoxi-2-(4-cloro-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il)acetato (1x)



Etapas 1: Preparación de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (1r)

5 Después de disolver el compuesto 1f (34,9 g, 114,25 mmol) en dimetilsulfóxido (230 mL), a ello se añadió trietilamina (65 mL, 466,3 mmol), y la mezcla se enfrió a 10 °C. A la solución anterior se añadió un complejo de trióxido de azufre piridina (55 g, 345,5 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (120 mL) durante 1 hora. Después de esto, el resultado se agitó durante 3 horas a 25 °C para completar la reacción, y la solución de reacción se vertió en agua con hielo (1 500 mL). Los sólidos producidos se filtraron y se lavaron suficientemente con agua. Los sólidos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna (hexano normal/acetato de etilo=6/1) para dar un compuesto objetivo puro 1r (38,9 g, 99 %) en un estado sólido.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,23 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,81 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 6,99 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 10,75 (s, 1H); MS (EI, m/e)=342 (M^+).

Etapas 2: Preparación de 2-(4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trimetilsililo)acetronitrilo (1s)

20 Después de disolver el compuesto 1r (38,9 g, 113,6 mmol) en diclorometano (1 200 mL) y de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió rápidamente yoduro de zinc (ZnI_2) (36,6 g, 114,7 mmol) bajo nitrógeno, y posteriormente se añadió cianuro de trimetilsililo (29,0 mL, 227,2 mmol) durante 5 minutos. El resultado se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 horas a 25 °C para completar la reacción. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, a ello se añadió agua helada (500 mL), y el resultado se agitó durante 10 minutos. Después de separar la capa orgánica y de extraer la capa acuosa con diclorometano (1 000 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo 1s. El compuesto 1s se usó para la reacción de la etapa siguiente sin purificación.

Etapas 3: Preparación de ácido 2-(4-cloro-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacético (1t)

30 Al compuesto 1s se añadió ácido clorhídrico concentrado (500 mL) (cantidad teórica 113,58 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 100 °C. Posteriormente, el material de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadió metanol al residuo, y el resultado se concentró una vez más bajo presión reducida y se secó

bajo vacío de alto grado para dar un compuesto objetivo 1t (cantidad teórica 113,58 mmol). El compuesto 1t se usó para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 4: Preparación de metil 2-(4-cloro-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato (1u)

Después de disolver el compuesto 1t (cantidad teórica 113,58 mmol) en metanol (1 000 mL), a ello se añadió ácido sulfúrico concentrado (18 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El material de reacción se enfrió a 0 °C, y después se ajustó a pH 7,5 mediante el uso de una solución acuosa de NaOH 2N. El metanol del material de reacción se eliminó mediante concentración bajo presión reducida, al resultado se añadió agua (20 mL), y se extrajo un producto con diclorometano (1 500 mLx2), se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=4/1 y 1/1) para dar un compuesto objetivo puro 1u (16 g, 50 %) en un estado sólido.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,47 (s, 1H, -OH), 3,76 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 9,69 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=282 (M⁺).

Etapa 5: Preparación de metil 2-(4-cloro-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxoacetato (1v)

Después se añadió trifluoroacético anhídrido (15,7 mL, 112,95 mmol) a diclorometano (300 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C, a ello se añadió lentamente dimetilsulfóxido (8 mL, 112,6 mmol) disuelto en diclorometano (30 mL), y el resultado se agitó durante 30 minutos. El compuesto 1u (14,67 g, 51,9 mmol) disuelto en diclorometano (100 mL) se añadió lentamente a la solución anterior, el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, después a ello se añadió lentamente trietilamina (33 mL, 236,7 mmol), y el resultado se agitó durante 30 minutos. Para completar la reacción, al material de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL), la temperatura se aumentó lentamente a 0 °C, y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después el resultado se extrajo con diclorometano (300 mLx3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. Después de añadir al residuo diclorometano (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y de agitar el resultado durante 10 minutos, los sólidos producidos se filtraron, se combinaron, y se lavaron con una mezcla líquida de diclorometano/acetato de etilo=1/1 (10 mL) para dar un primer compuesto objetivo. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=3: 1) para dar un segundo compuesto objetivo. El primero y segundo compuestos obtenidos se combinaron para dar 9,35 g (64 %) de un compuesto objetivo 1v.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 9,42 (s, 1H, NH); MS (EI, m/e)=280 (M⁺).

Etapa 6: Preparación de (S)-metil 2-(4-cloro-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato (1w)

Después de disolver el compuesto 1v (9,35 g, 33,3 mmol) en tolueno (280 mL) y diclorometano (140 mL) y de enfriar la mezcla a -35 °C, a ello se añadió una solución de R-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina tolueno 1 M (13,3 mL, 13,3 mmol), y después al resultado se añadió lentamente catecolborano (6 g, 50 mmol) disuelto en diclorometano (150 mL) durante 2 horas. La temperatura se aumentó lentamente hasta cerca de -15 °C a 0 °C, y cuando la solución de reacción se volvió transparente, el resultado se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. Después de añadir a ello una solución acuosa de carbonato de potasio (300 mLx3) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mLx3), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentraron bajo presión reducida. Después de añadir diclorometano (40 mL) al residuo y de agitar el resultado durante 10 minutos, los sólidos producidos se filtraron, se combinaron, y se lavaron con diclorometano (dos veces mediante el uso de 30 mL cada uno) para dar un primer compuesto objetivo. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1) para dar un segundo compuesto objetivo, y se obtuvo un total de 9,03 g (96 %) de un compuesto objetivo 1w.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,47 (s, 1H, -OH), 3,76 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 9,69 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=282 (M⁺).

Etapa 7: Preparación de (S)-metil 2-terc-butoxi-2-(4-cloro-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1x)

Después de disolver el compuesto 1w (6,93 g, 24,51 mmol) en diclorometano (400 mL), a ello se añadió ácido perclórico (1,24 mL), y se añadió acetato de terc-butilo (300 mL) durante 8 horas a 10 °C. Después de esto, el resultado se agitó durante 12 horas a 20 °C, se enfrió con agua helada, se ajustó a pH 8,0 mediante el uso de una solución acuosa de Na₂CO₃ al 20 %, y el resultado se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mLx2), y después las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=4/1) para dar un compuesto objetivo puro 1x (6,77 g, 81 %).

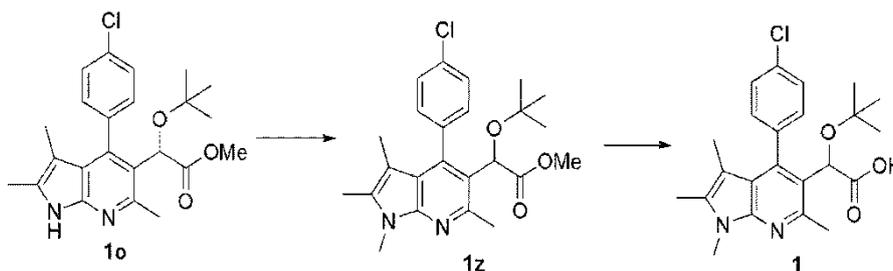
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 9H), 2,36 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,94 (s, 1H), 9,89 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=338 (M⁺).

Etapa 8: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1y)

Después de disolver el compuesto 1u (5,61 g, 19,9 mmol) en diclorometano (300 mL), la mezcla se enfrió a 0 °C, y a ello se añadió ácido perclórico al 70 % (9,3 mL, 108,23 mmol). A la solución de la reacción anterior se añadió acetato de terc-butilo (300 mL) muy lentamente, y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El resultado se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa de carbonato de potasio a 0 °C, a ello se añadió acetato de etilo (300 mL), y el resultado se agitó durante 10 minutos. Después de separar la capa orgánica y de extraer la capa acuosa con acetato de etilo (300 mLx2) una vez más, la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=3/1) para dar un compuesto objetivo 1y (4,38 g, 65 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 9H), 2,36 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,94 (s, 1H), 9,89 (s, 1H, -NH); MS (EI, m/e)=338 (M⁺).

Ejemplo 1: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (1)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (1z)

Después de disolver el compuesto 1o (700 mg, 1,68 mmol) en diclorometano (15 mL), a ello se añadieron hidróxido de potasio (278 mg, 4,22 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (60 mg), y a ello se añadió yodometilo (0,525 mL, 8,435 mmol), lentamente, a temperatura ambiente. Esta solución se agitó durante 10 horas a 25 °C. Al material de reacción se añadió agua de enfriamiento, y el resultado se ajustó a pH 5 a 6 mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Después de separar y reservar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=4/1) para dar un compuesto objetivo puro 1z (574 mg, 79 %).

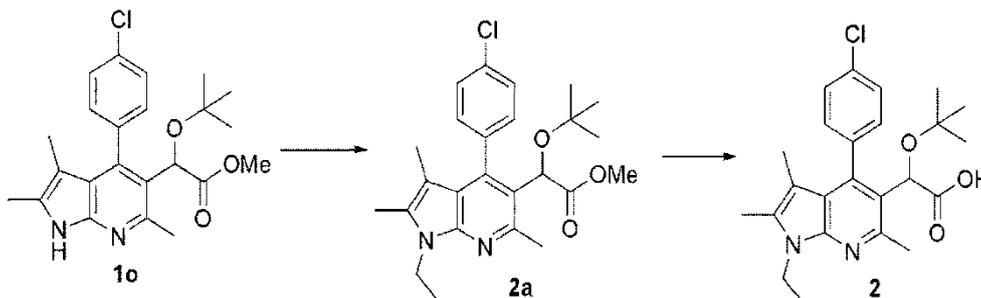
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=428 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (1)

Después de disolver el compuesto 1z (564 mg, 1,31 mmol) en tetrahidrofurano (8,7 mL), a ello se añadió una solución de hidróxido de sodio/metanol 4N (1 mL), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 25 °C. A ello se añadió la misma cantidad de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4N para neutralizar la mezcla, y el solvente se concentró bajo presión reducida y se secó bajo un alto vacío. Después que a ello se añadió una cantidad moderada de diclorometano, las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración. El resultado se concentró y el residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1 o 20/1) para dar un compuesto objetivo puro 1 (494 mg, 91 %) en sólidos blancos.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,61 (m, 1H); MS (EI, m/e)=414 (M⁺).

Ejemplo 2: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-etil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (2)



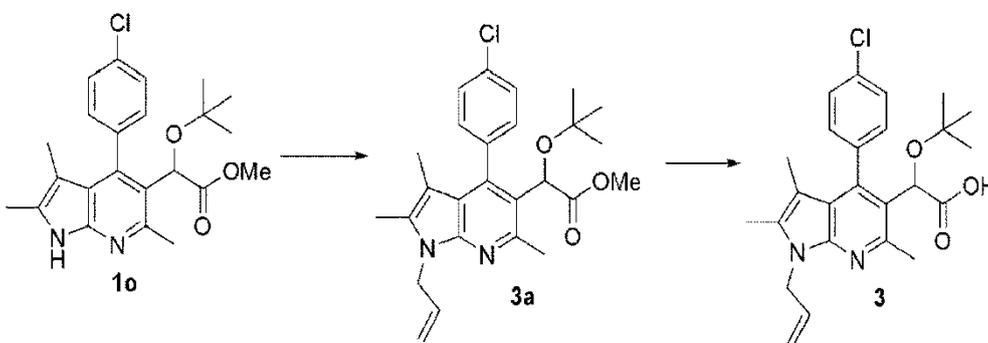
Etapas 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-etil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (2a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 2a (619 mg, 83 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (700 mg, 1,68 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó yodoetilo (2,5 equivalentes) en lugar de yodometilato. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,34 (t, J=7,11Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,28 (q, J=7,11Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=442 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-etil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (2)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 2 (370 mg, 87 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 2a (440 mg, 1 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 1,31 (t, J=7,11Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,60 (m, 1H); MS (EI, m/e)=428 (M⁺).

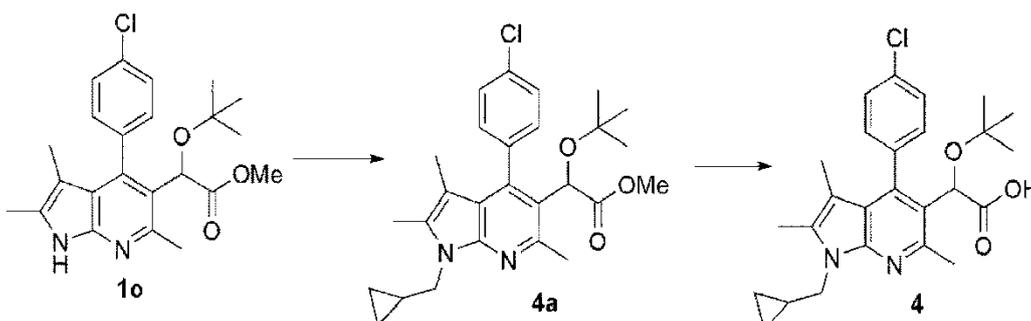
Ejemplo 3: Ácido 2-(1-alil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-terc-butoxiacético (3)**Etapas 1: Preparación de metil 2-(1-alil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-terc-butoxiacetato (3a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 3a (200 mg, 44 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (415 mg, 1 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de alilo (2,5 equivalentes) en lugar de yodometilato. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,87-4,92 (m, 2H), 4,93 (d, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,93 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=454 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(1-alil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-terc-butoxiacético (3)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 3 (300 mg, 78 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 3a (400 mg, 0,879 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,80-4,92 (m, 2H), 4,92 (d, 1H) (s, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H); MS (EI, m/e)=440 (M⁺).

Ejemplo 4: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (4)

Etapas 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (4a)

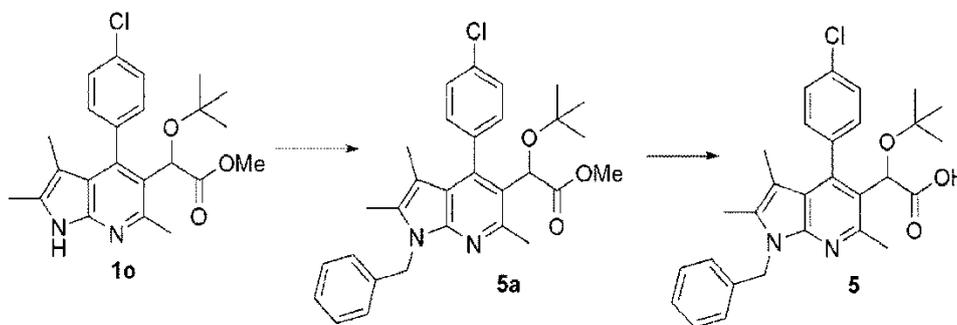
Se obtuvo un compuesto objetivo 4a (301 mg, 38 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (700 mg, 1,68 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de ciclopropilmetilo (3 equivalentes) en lugar de yodometilo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,47–0,51 (m, 4H), 0,96 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,11 (d, J=6,75Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=468 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (4)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 4 (270 mg, 63 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 4a (400 mg, 0,942 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,45–0,52 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,23 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,10 (d, J=6,75Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,61 (m, 1H); MS (EI, m/e)=454 (M⁺).

Ejemplo 5: Ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-terc-butoxiacético (5)**Etapas 1: Preparación de metil 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-terc-butoxiacetato (5a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 5a (647 mg, 76 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (700 mg, 1,687 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de bencilo (2,5 equivalentes) en lugar de yodometilo.

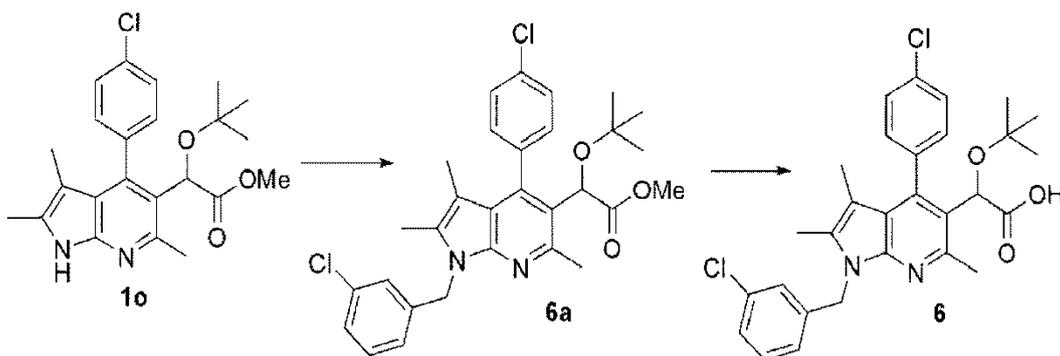
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,48 (AB-q, J=21,3Hz, 2H), 7,23–7,18 (m, 2H), 7,21–7,30 (m, 4H), 7,39–7,50 (m, 3H); MS (EI, m/e)=504 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(1-bencil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-terc-butoxiacético (5)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 5 (358 mg, 92 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 5a (400 mg, 0,79 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,978s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,43 (AB-q, J=21,3Hz, 2H), 7,23–7,18 (m, 2H), 7,21–7,30 (m, 4H), 7,39–7,50 (m, 2H); MS (EI, m/e)=490 (M⁺).

Ejemplo 6: Ácido 2-terc-butoxi-2-(1-(3-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (6)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-(3-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (6a)

5

Se obtuvo un compuesto objetivo 6a (420 mg, 81 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (400 mg, 0,96 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de 3-clorobencilo (2 equivalentes) en lugar de yodometilo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,44 (AB-q, J=21,4Hz, 2H), 7,10-7,27 (m, 5H), 7,43-7,47 (m, 3H); MS (EI, m/e)=538 (M⁺).

10

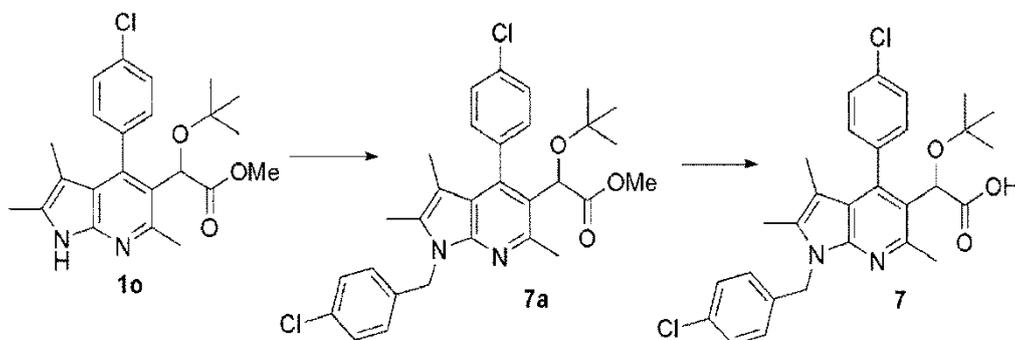
Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(1-(3-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (6)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 6 (351 mg, 86 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 6a (420 mg, 0,78 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,82 (d, J=0,7Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,53 (d, 2H); MS (EI, m/e)=525 (M⁺).

20

Ejemplo 7: Ácido 2-terc-butoxi-2-(1-(4-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (7)



25

Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-(4-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (7a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 7a (127 mg, 62 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (158 mg, 0,38 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de 4-clorobencilo (2 equivalentes) en lugar de yodometilo.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,44 (AB-q, J=21,4Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,43-7,47 (m, 3H); MS (EI, m/e)=538 (M⁺).

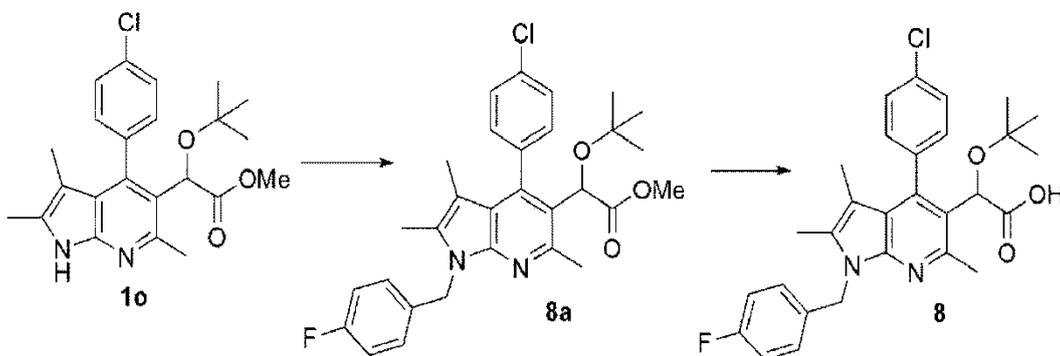
35

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(1-(4-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (7)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 7 (113 mg, 98 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 7a (120 mg, 0,22 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 5,42 (AB-q, J=21,4Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,65 (m, 1H); MS (EI, m/e)=525 (M⁺).

Ejemplo 8: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (8)

5

Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (8a)

10

Se obtuvo un compuesto objetivo 8a (470 mg, 75 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (500 mg, 1,2 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de 4-fluorobencilo (3 equivalentes) en lugar de yodometilo.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 5,46 (AB-q, $J=21,4\text{Hz}$, 2H), 6,95–7,48 (m, 8H); MS (EI, m/e)=522 (M^+).

15

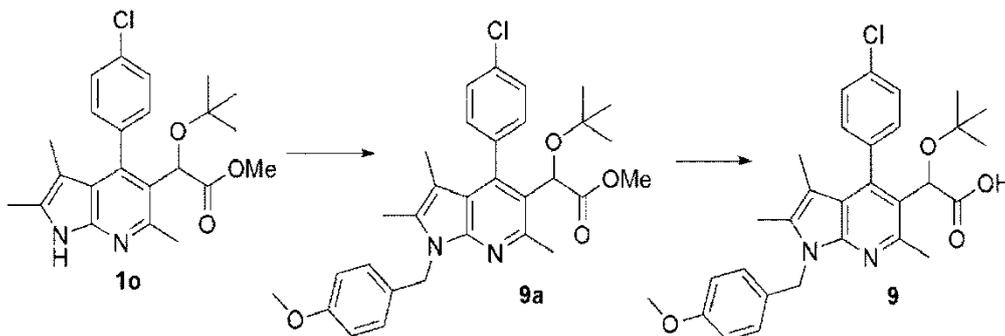
Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (8)

20

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 8 (320 mg, 70 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 8a (470 mg, 0,9 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,00 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,01–7,08 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,51 (m 2H), 7,61 (m, 1H); MS (EI, m/e)=407, 508 (M^+).

25

Ejemplo 9: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (9)

30

Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (9a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 9a (477 mg, 74 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (500 mg, 1,2 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromuro de 4-metoxibencilo (3 equivalentes) en lugar de yodometilo.

35

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 5,42 (AB-q, $J=21,4\text{Hz}$, 2H), 6,81 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,10 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,39–7,46 (m, 3H); LC/MS=534 (M^+).

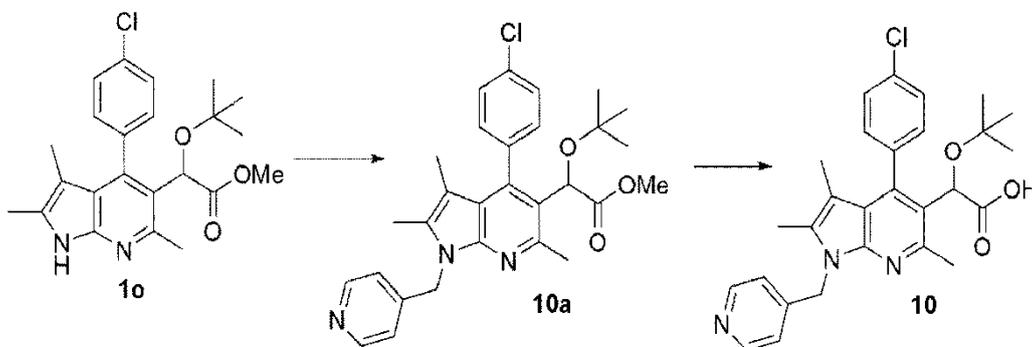
40

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (9)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 9 (180 mg, 66 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 9a (280 mg, 0,523 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,83 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 6,98 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,49–7,55 (m, 2H), 7,62 (m 1H); MS (EI, m/e)=521 (M^+).

5 **Ejemplo 10: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (10)**



10 **Etap 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (10a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 10a (385 mg, 63 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (498 mg, 1,2 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron la sal de bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (2 equivalentes) e hidróxido de potasio (3 equivalentes) en lugar de yodometilo.

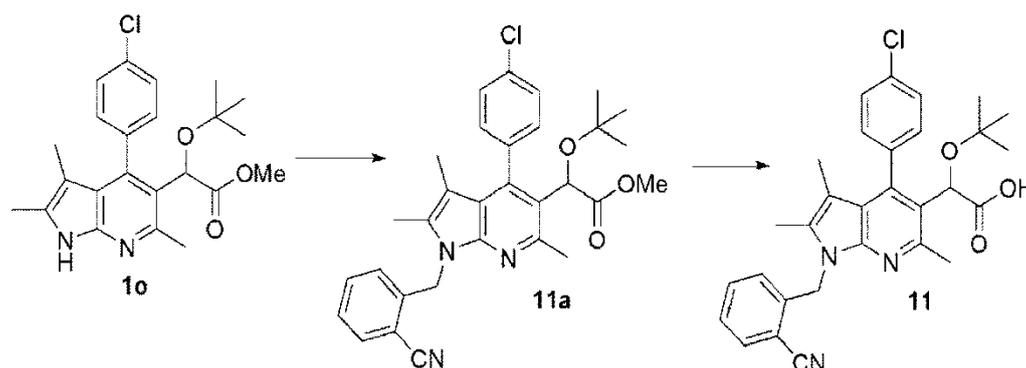
15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,48 (AB-q, $J=21,4\text{Hz}$, 2H), 7,01 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,42–7,48 (m, 3H), 8,51 (m, 2H); MS (EI, m/e)=505 (M^+).

20 **Etap 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (10)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 10 (324 mg, 87 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 10a (385 mg, 0,76 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 5,23 (s, 1H), 5,45 (AB-q, $J=21,4\text{Hz}$, 2H), 7,01 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,46–7,50 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 8,54 (m, 2H); MS (EI, m/e)=491 (M^+).

Ejemplo 11: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (11)



30 **Etap 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (11a)**

35 Se obtuvo un compuesto objetivo 11a (676 mg, 77 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (690 mg 1,66 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 2-(bromometil)benzonitrilo (2 equivalentes) e hidróxido de potasio (3,2 equivalentes) en lugar de yodometilo.

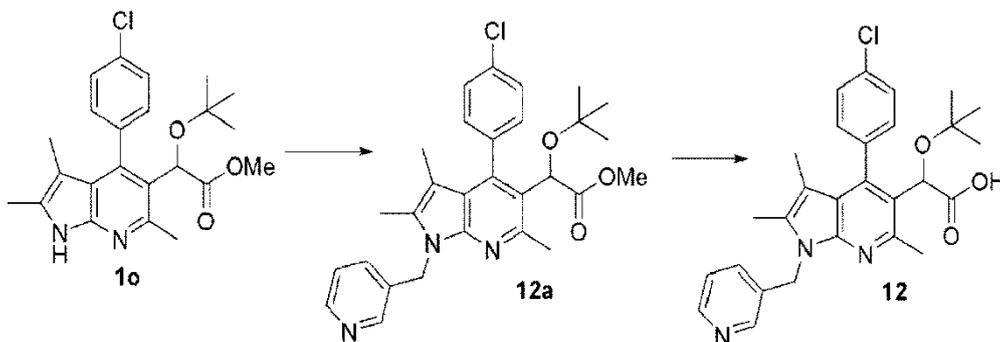
40 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 6,86 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,42–7,48 (m, 4H), 7,68 (m, 1H); MS (EI, m/e)=529 (M^+).

Etap 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (11)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 11 (488 mg, 74 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 11a (676 mg, 1,28 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 5,56 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,79 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,28–7,50 (m, 5H), 7,67–7,72 (m, 2H); MS (EI, m/e)=515 (M⁺).

Ejemplo 12: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (12)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (12a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 12a (490 mg, 67 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (600 mg, 1,446 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron una sal de bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (83 mg, 2,26 equivalentes) e hidróxido de potasio (40 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 20 °C.

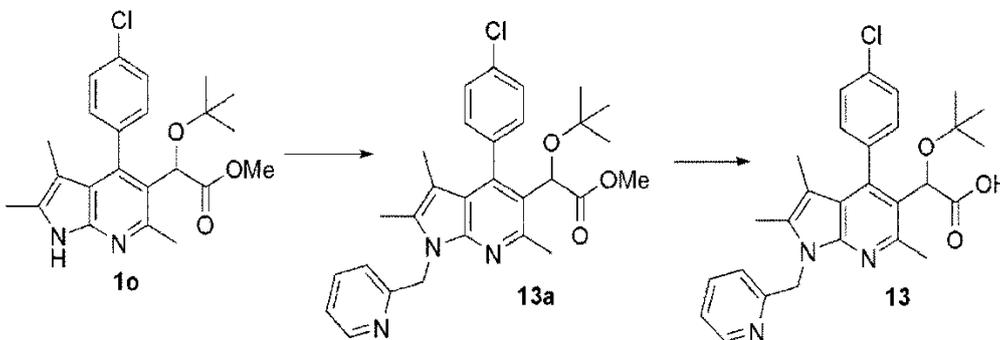
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 7,22–7,29 (m, 2H), 7,33–7,52 (m, 4H), 8,50 (s, 2H); MS (EI, m/e)=505 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (12)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 12 (272 mg, 60 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 12a (465 mg, 0,92 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 7,20–7,24 (m, 2H), 7,42–7,50 (m, 3H), 7,63–7,66 (m, 1H), 8,50–8,51 (m, 2H); MS (EI, m/e)=491 (M⁺).

Ejemplo 13: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (13)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (13a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 13a (650 mg, 89 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (600 mg, 1,446 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron una sal de bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (83 mg, 2,26 equivalentes) e hidróxido de potasio (40 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 20 °C.

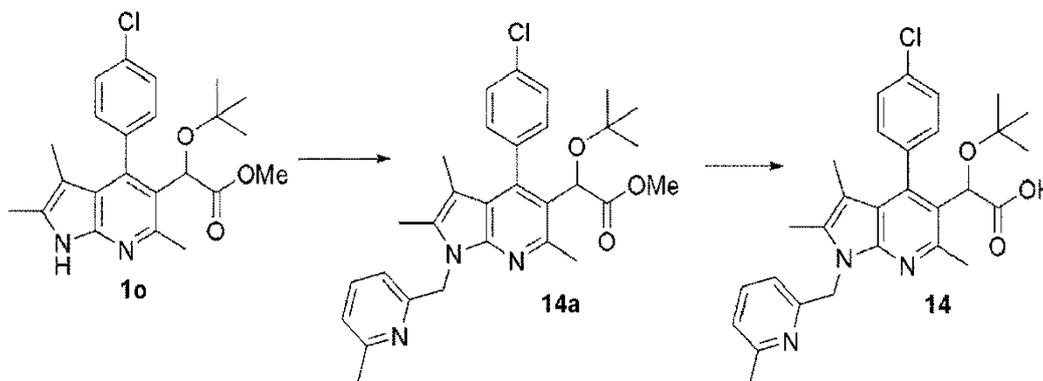
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,91 (d, $J=7,65\text{Hz}$, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,40–7,56 (m, 4H), 8,55–8,57 (m, 1H); MS (EI, m/e)=505 (M^+).

5 **Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (13)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 13 (350 mg, 56 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 13a (650 mg, 1,28 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,71 (s, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,89 (d, $J=4,62\text{Hz}$, 1H), 7,26–7,30 (m, 2H), 7,49–7,51 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,48–8,51 (m, 1H); MS (EI, m/e)=491 (M^+).

15 **Ejemplo 14: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (14)**



20 **Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (14a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 14a (750 mg, 100 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (600 mg, 1,446 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 2-(bromometil)-6-metilpiridina (58 mg, 2,26 equivalentes) e hidróxido de potasio (40 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 20 °C.

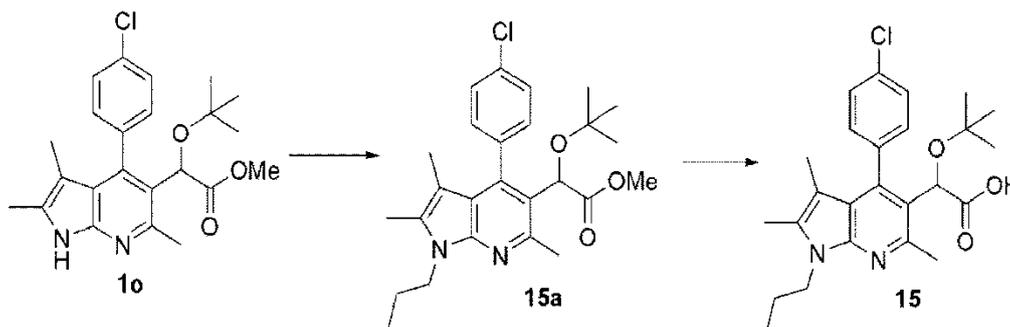
25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,56 (d, $J=7,74\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J=7,56\text{Hz}$, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,40–7,47 (m, 3H); MS (EI, m/e)=520 (M^+).

30 **Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (14)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 14 (620 mg, 85 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 14a (750 mg, 1,44 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,88 (s, 1H), 5,45 (AB-q, 2H), 6,54 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,32 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,54–7,59 (m, 4H); MS (EI, m/e)=505 (M^+).

40 **Ejemplo 15: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (15)**



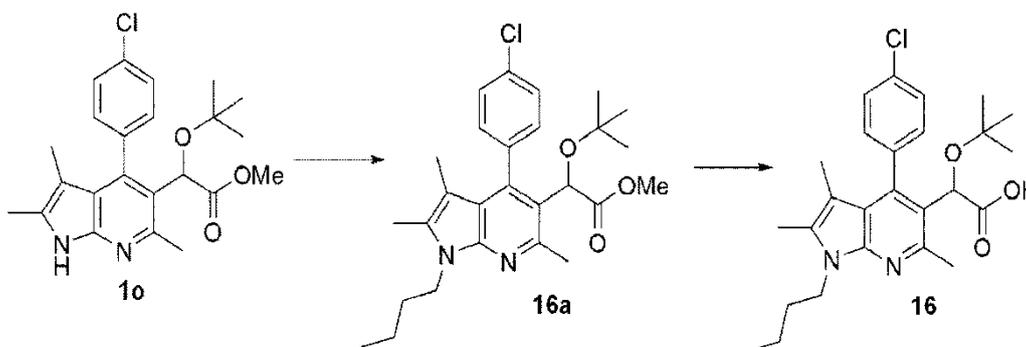
Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (15a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 15a (130 mg, 57 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (207 mg, 0,5 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron yodopropano (0,097 mL, 2,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (164 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 20 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 0,94–0,99 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,77–1,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,16–4,17 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=457 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (15)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 15 (95,8 mg, 76 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 15a (130 mg, 0,284 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86 (s, 9H), 0,77–0,84 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,63–1,68 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,07–4,12 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,50 (m, 1H); MS (EI, m/e)=442 (M⁺).

Ejemplo 16: Ácido 2-terc-butoxi-2-(1-butil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (16)**Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-butil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (16a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 16a (388 mg, 57 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (600 mg, 5 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 1-yodobutano (0,495 mL, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (400 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 20 °C.

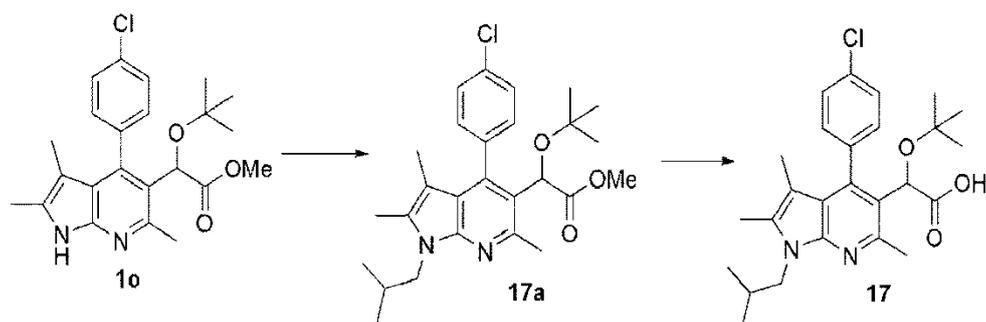
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 0,94–0,97 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,19–4,21 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41–7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=471 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(1-butil-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (16)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 16 (270 mg, 72 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 16a (388 mg, 0,823 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86–0,95 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,95–1,32 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,47–7,68 (m, 3H), 7,45 ; MS (EI, m/e)=457 (M⁺).

Ejemplo 17: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (17)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (17a)

5

Se obtuvo un compuesto objetivo 17a (56 mg, 24 %) al hacer reaccionar el compuesto 10 (207 mg, 0,5 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 1-yodo-2-metilpropano (0,175 ml, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (164 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 20 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (d, J=5,16Hz, 6H), 1,00 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,00–4,15 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,42–7,47 (m, 3H); MS (EI, m/e)=471 (M⁺).

10

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isobutil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (17)

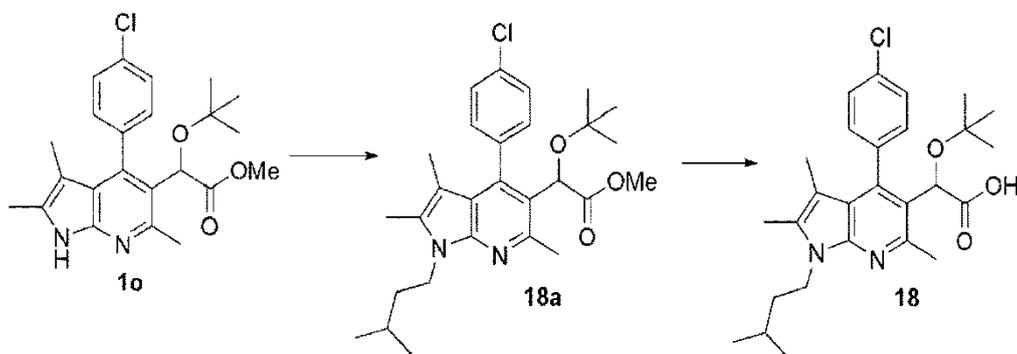
15

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 17 (95,8 mg, 76 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 17a (56 mg, 0,119 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,82 (d, J=5,16Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 5,0 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43–7,45 (m, 2H), 7,45–7,53 (m, 1H); MS (EI, m/e)=456 (M⁺).

20

Ejemplo 18: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isopentil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (18)



25

Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isopentil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (18a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 18a (290 mg, 42 %) al hacer reaccionar el compuesto 10 (600 mg, 1,446 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 1-yodo-3-metilbutano (0,650 mL, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (400 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 20 °C.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95–1,01 (m, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,19–4,24 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=485 (M⁺).

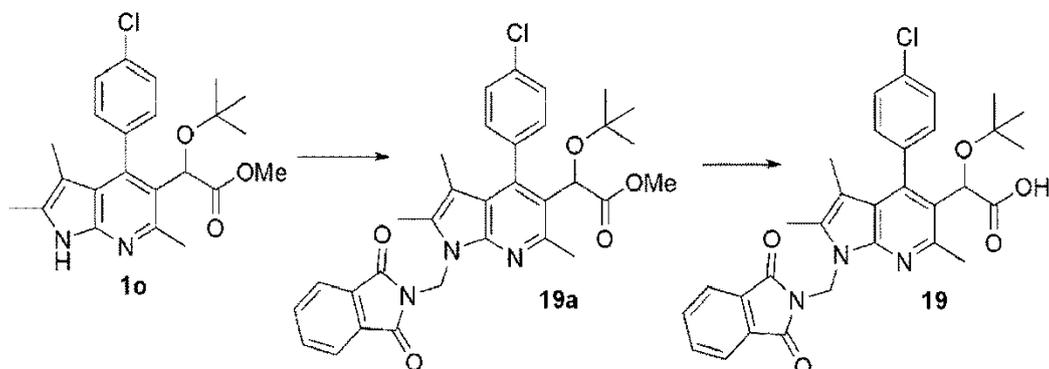
35

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isopentil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (18)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 18 (149 mg, 53 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 18a (290 mg, 0,6 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

40

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87–0,98 (m, 6H), 0,96 (s, 9H), 1,46–1,70 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,23–4,28 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,45–7,61 (m, 3H); MS (EI, m/e)=471 (M⁺).

Ejemplo 19: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (19)

5

Etapas 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (19a)

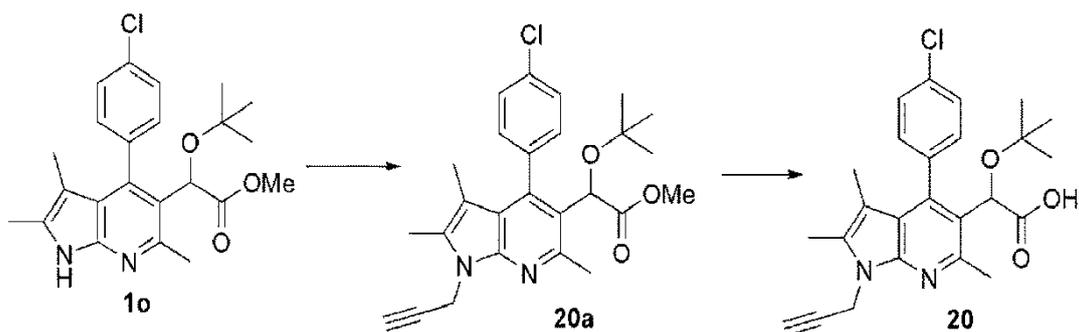
10 Se obtuvo un compuesto objetivo 19a (780 mg, 94 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (600 mg, 1,446 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron N-(bromometil)ftalimida (787 mg, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (400 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 7 horas a 20 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 5,04 (s, 1H), 6,08 (AB-q, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,68 (m, 2H); MS (EI, m/e)=573 (M⁺).

15

Etapas 2: Preparación de Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (19)

20 Se obtuvo un compuesto objetivo puro 19 (760 mg, 100 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 19a (780 mg, 1,36 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,70 (m, 1H); MS (EI, m/e)=559 (M⁺).

Ejemplo 20: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (20)**Etapas 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (20a)**

30 Se obtuvo un compuesto objetivo 20a (63,3 mg, 58 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 3-cloroprop-1-ino (0,053 mL, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (79,5 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 20 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,07 (s, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=452 (M⁺).

35

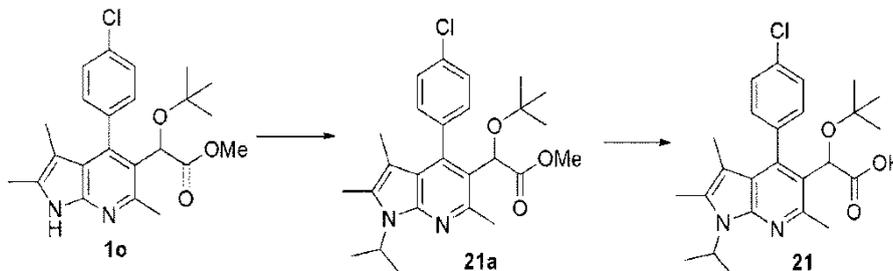
Etapas 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (20)

40

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 20 (52,8 mg, 94 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 20a (58 mg, 0,128 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,99 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (m, 3H); MS (EI, m/e)=438 (M^+).

Ejemplo 21: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isopropil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (21)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isopropil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (21a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 21a (118 mg, 14 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (800 mg, 1,93 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron 2-yodopropano (0,58 mL, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (640 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 3 horas a 40 °C.

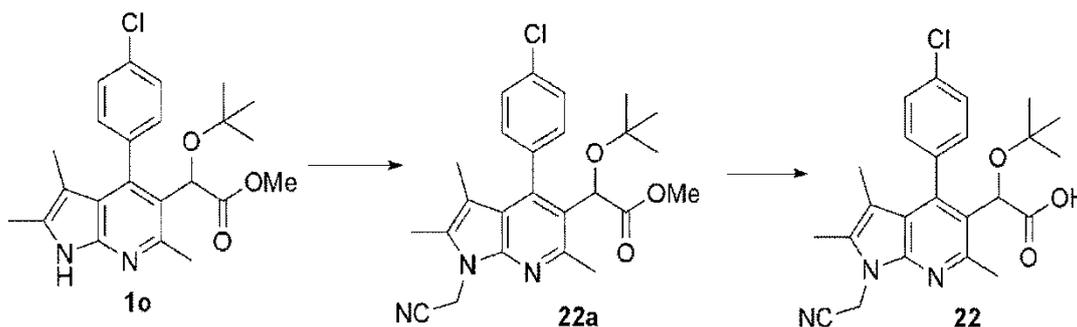
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,64–1,67 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,09 (s, 3H), 5,11 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41–7,49 (m, 3H); MS (EI, m/e)=457 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-isopropil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (21)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 21 (60 mg, 53 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 21a (118 mg, 0,258 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,57 (d, $J=6,69\text{Hz}$, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (m, 1H); MS (EI, m/e)=442 (M^+).

Ejemplo 22: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-cianometil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (22)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-cianometil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (22a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 22a (91,5 mg, 84 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron cloroacetnitrilo (0,046 mL, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (79,5 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 20 °C.

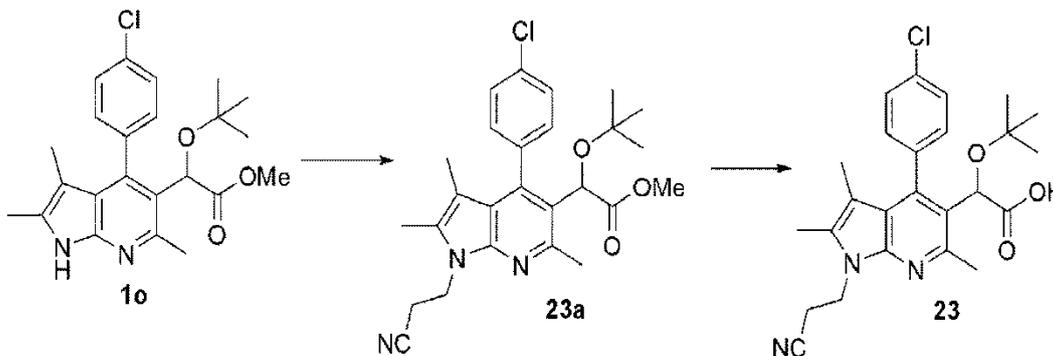
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=453 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-cianometil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (22)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 22 (76 mg, 100 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 22a (81 mg, 0,178 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,95 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,46–7,51 (m, 2H), 7,74 (m, 1H); MS (EI, m/e)=439 (M⁺).

Ejemplo 23: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (23)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (23a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 23a (75 mg, 67 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron yodopropionitrilo (130 mg, 3,0 equivalentes) e hidróxido de potasio (79,5 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 40 °C.

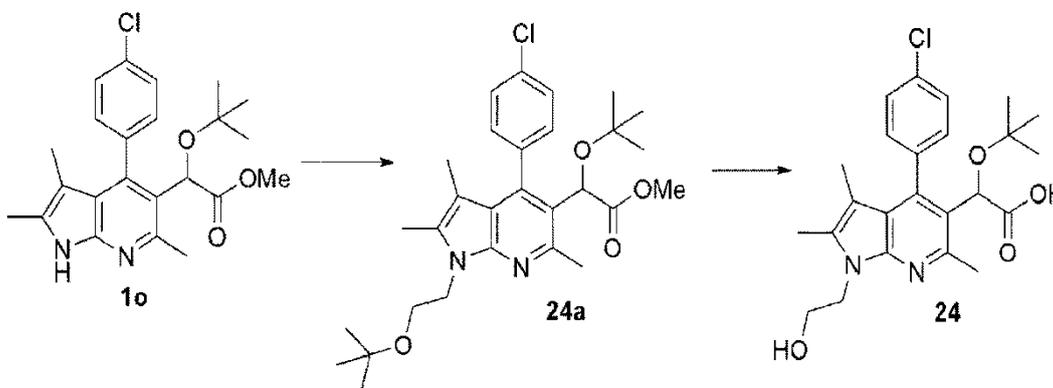
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,99 (t, J=3,87Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,51 (t, J=3,85Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=467 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (23)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 23 (53 mg, 77 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 23a (70 mg, 0,15 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,87 (t, J=6,36Hz, 2H), 4,44 (t, J=6,48Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,44 (m, 1H); MS (EI, m/e)=453 (M⁺).

Ejemplo 24: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (24)



Preparación de terc-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano

Después de disolver 2-yodoetanol (1,72 g, 10 mmol) en dimetilformamida (8 mL), a ello se añadieron imidazol (0,817 g, 12 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,66 g, 11 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas de 30 °C a 40 °C. A la solución de reacción se añadió agua (50 mL), y el resultado se extrajo con una solución de acetato de etilo/hexano normal=1/1 (100 mL). La capa orgánica se lavó nuevamente con agua con sal (30 mLx3), se secó con sulfato de magnesio

anhidro, y después se concentró bajo presión reducida para dar 2,85 g (90 %) de un compuesto objetivo. Este compuesto se usó como estaba para la siguiente reacción sin purificación.

5 **Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (24a)**

10 Se obtuvo un compuesto objetivo 24a (37 mg, 27 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usaron terc-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano (206 mg, 3,0 equivalentes), que se preparó mediante el uso del procedimiento descrito anteriormente, e hidróxido de potasio (79,5 mg, 5 equivalentes) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 30 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,08 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=573 (M⁺).

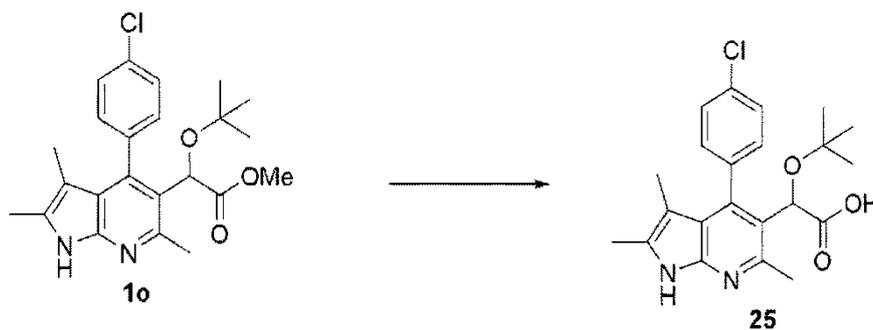
15 **Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi)etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (24)**

20 Después de disolver el compuesto 24a (66 mg, 0,115 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y ácido acético (69,5 mg), a ello se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M THF (0,46 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El material de reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió mediante la adición de agua (2 mL) y acetato de etilo (5 mL), y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 1-hidroxi-etilo (52 mg, 100 %). Este compuesto se usó tal como está para la siguiente reacción sin purificación.

25 Después de disolver el compuesto anterior (52 mg) en tetrahidrofurano (1,08 mL), a ello se añadió una solución de hidróxido de sodio/metanol 4N (0,32 mL), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 30 °C. Se obtuvo un compuesto objetivo 24 (25 mg, 49 %) mediante tratamiento del resultado de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,53 (m, 1H); MS (EI, m/e)=444 (M⁺).

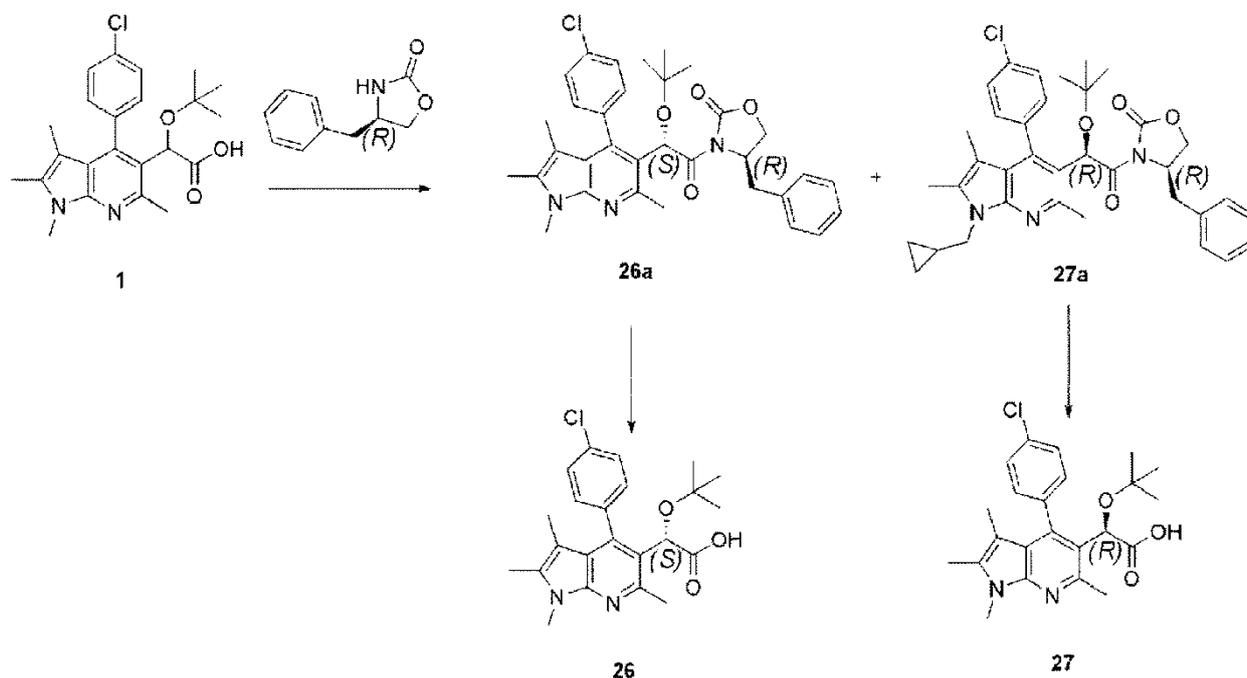
30 **Ejemplo 25: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (25)**



35 Se obtuvo un compuesto objetivo puro 25 (80 mg, 17 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 1o (470 mg, 1,13 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0,86 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,99 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 11,1 (s, 0,8H, -NH); MS (EI, m/e)=400 (M⁺).

40 **Ejemplo 26 y 27: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (26) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (27)**



Etapa 1: Preparación de (R)-4-bencil-3-((S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il)acetil)oxazolidin-2-ona (26a) y (R)-4-bencil-3-((R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il)acetil)oxazolidin-2-ona (27a)

Después de disolver un compuesto 1 (1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), a ello se añadieron diisopropiletilamina (1,04 mL, 6 mmol) y después O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) (0,948 g, 2,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 35 °C. En otro frasco, se disolvió (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (0,532 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 mL), a ello se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,2 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta solución, se añadió la solución preparada anteriormente. Después de agitar el resultado durante 30 minutos, a ello se añadió agua helada (20 mL) y el resultado se extrajo con acetato de etilo (40 mLx2), se lavó con agua salada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, acetato de etilo/hexano normal=1/4 o 1/6) para dar una mezcla de 26a y 27a. La mezcla se separó una vez más mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetona=1/50 o 1/100), y de la mezcla se obtuvieron 26a (parte con polaridad fuerte, 22 %) y 27a (parte con polaridad débil, 54 %).

26a: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,16–7,43 (m, 9H); MS (EI, m/e)=574 (M⁺).

27a: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,92–7,49 (m, 9H); MS (EI, m/e)=574 (M⁺).

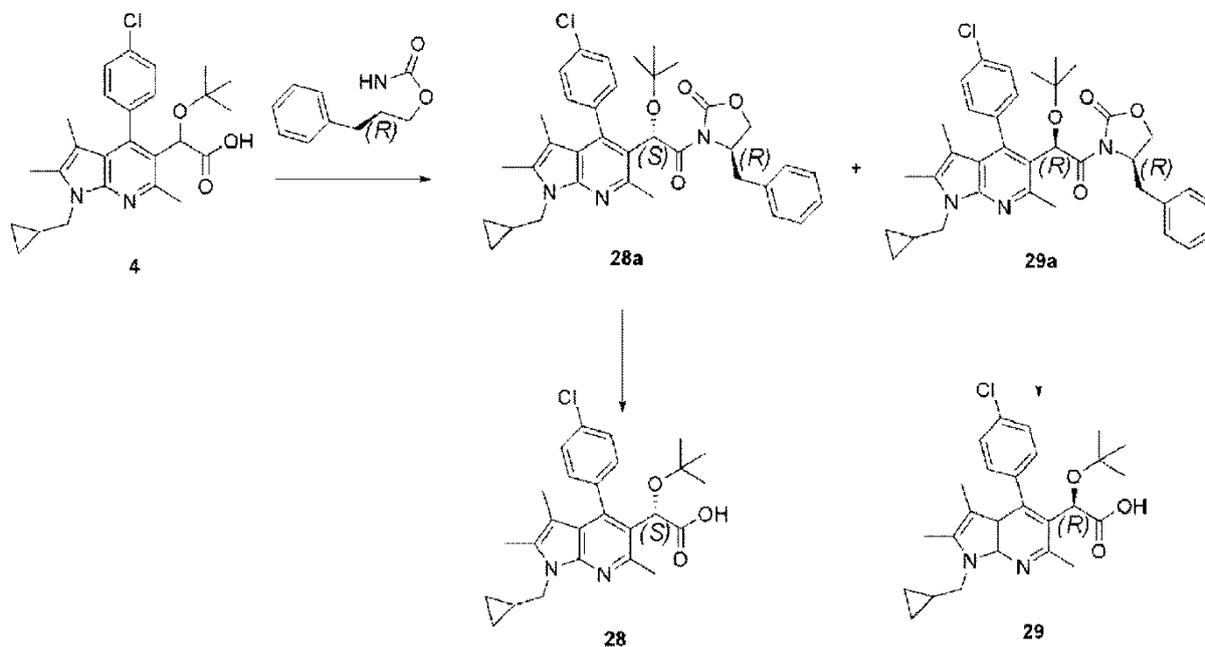
Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il)acético (26) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il)acético (27)

Después de disolver cada uno de los compuestos 26a y 27a (0,5 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) y agua (2 mL), a ello se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (1,62 mmol) y posteriormente a ello se añadió un hidrato de hidróxido de litio (0,5 mmol). Esta solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Al material de reacción se añadió Na₂SO₃ al 10 % (0,63 mL), y el resultado se agitó durante 5 minutos. El material de reacción se ajustó a pH 4 a 5 mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con diclorometano (25 mLx3). Después de combinar y extraer las capas orgánicas con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (13 mLx3), las capas acuosas se combinaron y se acidificaron con ácido clorhídrico al 10 %, se extrajeron 3 veces con acetato de etilo, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1 o 20/1) para dar por separado los compuestos objetivo 26 (62 % de rendimiento) y 27 (72 % de rendimiento).

26: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,61 (m, 1H); MS (EI, m/e)=414 (M⁺).

27: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,61 (m, 1H); MS (EI, m/e)=414 (M⁺).

Ejemplo 28 y 29: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (28) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (29)



5

Etapa 1: Preparación de (R)-4-bencil-3-((S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetil)oxazolidin-2-ona (28a) y (R)-4-bencil-3-((R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetil)oxazolidin-2-ona (29a)

10

Después de disolver un compuesto 4 (0,267 g, 0,589 mmol) en diclorometano (5 mL) y a ello se añadió dimetilformamida (1 gota), la mezcla se enfrió a 0 °C, y después, a ello se añadió cloruro de oxalilo (0,07 mL, 0,824 mmol) lentamente. El resultado se agitó durante 30 minutos mientras que se aumentó lentamente la temperatura a temperatura ambiente, y después el resultado se concentró bajo presión reducida. En otro frasco, (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (0,313 g, 1,767 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla se enfrió a -78 °C. A ello se añadió lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, butil litio normal (solución de hexano 2,5 M) (0,8 mL, 2,06 mmol). Después de agitar esta solución durante 30 minutos a -78 °C, el cloruro de ácido anterior, que se concentró bajo presión reducida, se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y se añadió a esta solución. El resultado se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura, la temperatura se aumentó a temperatura ambiente, y después el resultado se agitó durante 30 minutos. Para terminar la reacción, al material de reacción se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio al 20 % (3 mL), a ello se añadieron agua (10 mL) y acetato de etilo (20 mL), y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL) una vez más, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua salada, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/4 o 1/6, trietilamina al 1 %) para dar una mezcla de 28a y 29a. La mezcla se separó una vez más mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/hexano normal/acetona=50/50/1) para dar 28a (parte con polaridad fuerte, 125 mg, 34 %) y 29a (parte con polaridad débil, 122 mg, 34 %).

15

20

25

28a: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,48 (m, 4H), 1,06 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 4H), 4,55 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 1H); MS (EI, m/e)=613 (M⁺).

30

29a: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,50 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,16-7,40 (m, 9H); MS (EI, m/e)=613 (M⁺).

35

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (28) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (29)

40

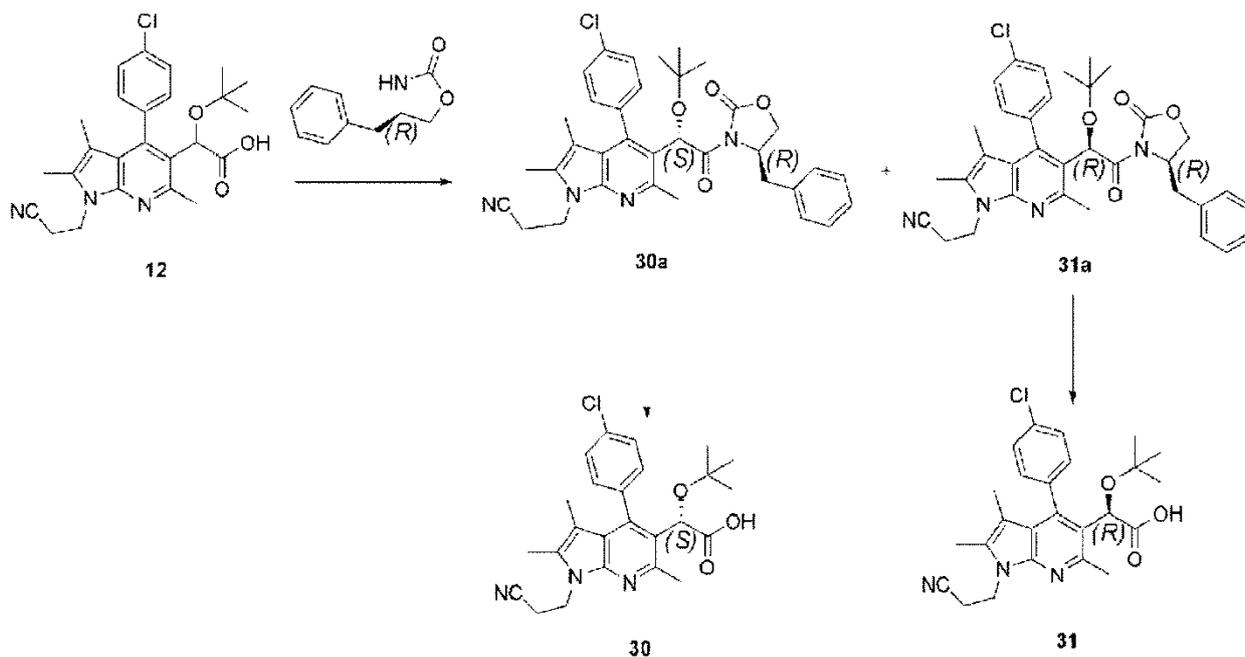
Después de disolver cada uno de los compuestos 28a y 29a (0,2 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (1 mL), a ello se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,085 mL) y después, posteriormente, se añadió a ello un hidrato de hidróxido de litio (17 mg, 0,4 mmol). Esta solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Para terminar la reacción, al material de reacción se añadió una solución acuosa de sulfito sódico al 10 % (0,4 mL), y el resultado se agitó durante 5 minutos. El material de reacción se ajustó a pH 4 a 5 mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con diclorometano (15 mLx3). La capa orgánica se combinó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice

(diclorometano/acetona=9/1 y diclorometano/metanol=95/5) para dar por separado los compuestos objetivos puros 28 (rendimiento del 45 %) y 29 (rendimiento del 50 %).

28: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,40 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 1,23 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,57 (m, 1H); MS (EI, m/e)=454 (M^+).

29: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,42 (m, 4H), 0,99 (s, 9H), 1,23 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,57 (m, 1H); MS (EI, m/e)=454 (M^+).

Ejemplo 30 y 31: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (30) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (31)



Etapas 1: Preparación de 3-(5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxazolidin-3-il)-1-terc-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanonitrilo (30a) y 3-(5-((R)-2-((R)-4-bencil-2-oxazolidin-3-il)-1-terc-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propanonitrilo (31a)

Una mezcla del isómero (S) y del isómero (R) que se obtuvo al hacer reaccionar un compuesto 12 (720 mg, 1,588 mmol) en la misma relación molar que en la Etapa 1 de los Ejemplos 28 y 29 se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=3/1) para dar un isómero (S) 30a (compuesto con polaridad débil: 372 mg, 38 %) y un isómero (R) 31a (compuesto con polaridad fuerte: 262 mg, 27 %).

30a: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,97 (t, J=6Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,27 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,47 (m, 1H); MS (EI, m/e)=612 (M^+).

31a: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,96 (t, J=7Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,38-4,52 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 7,14-7,40 (m, 9H); MS (EI, m/e)=612 (M^+).

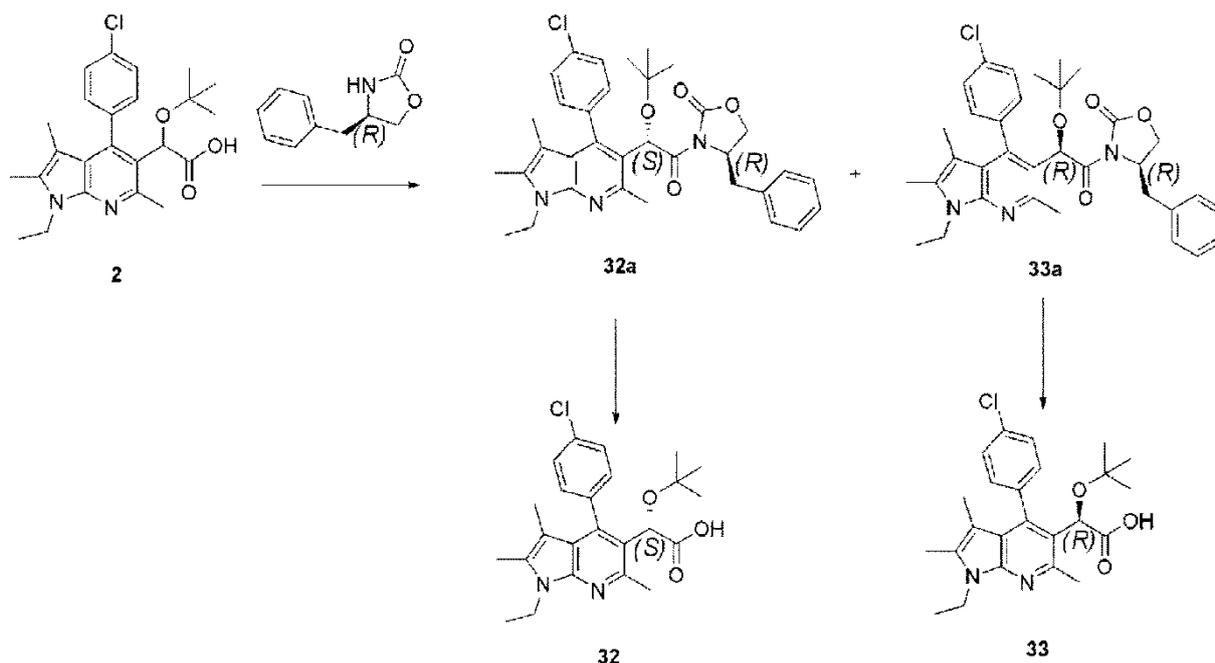
Etapas 2: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (30) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (31)

Los compuestos objetivos isómero (S) 30 (40 mg, 15 %) e isómero (R) 31 (169 mg, 88 %) se obtuvieron por separado mediante la reacción por separado del isómero (S) 30a (372 mg, 0,608 mmol) y el isómero (R) 31a (230 mg, 0,372 mmol), respectivamente, de la misma manera que en la Etapa 2 de los Ejemplos 28 y 29.

30: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0,88 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,89 (t, J=5Hz, 2H), 4,46 (t, J=6Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,54 (m, 1H); MS (EI, m/e)=453 (M^+).

31: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,97 (t, J=6Hz, 2H), 4,54 (t, J=7Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,58 (m, 1H); MS (EI, m/e)=453 (M^+).

Ejemplo 32 y 33: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (32) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (33)



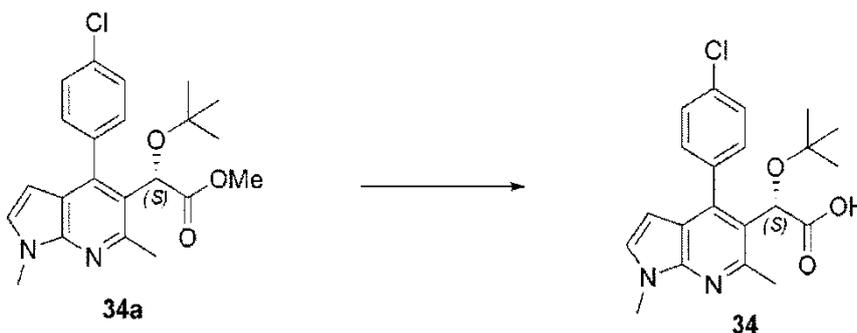
5 **Etapla 1: Preparación de (R)-4-bencil-3-((S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetil)oxazolidin-2-ona (32a) y (R)-4-bencil-3-((R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetil)oxazolidin-2-ona (33a)**

Una mezcla del isómero (S) y del isómero (R) que se obtuvo al hacer reaccionar el compuesto del Ejemplo 2 (250 mg, 0,708 mmol) en la misma relación molar que en la Etapa 1 de los Ejemplos 28 y 29 se separó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=4/1) para dar un isómero (S) 32a (compuesto con polaridad débil: 132 mg, 31,8 %) y un isómero (R) 33a (compuesto con polaridad fuerte: 112 mg, 27 %).
 10 32a: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H), 1,35 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 1H); MS (EI, m/e)=587 (M⁺).
 15 33a: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (s, 9H), 1,34 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 7,15-7,39 (m, 9H); MS (EI, m/e)=587 (M⁺).

20 **Etapla 2: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (32) y ácido (R)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(etil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (33)**

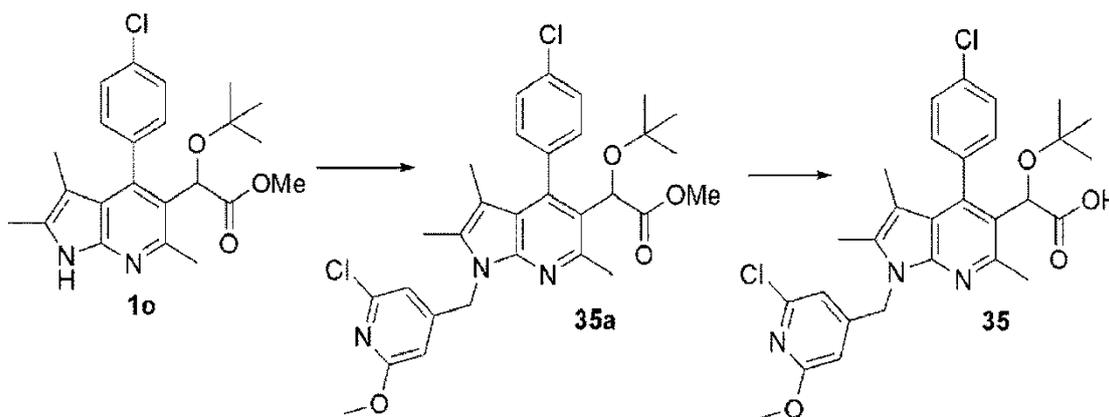
El compuesto objetivo isómero (S) 32 (31,5 mg, 30 %) e isómero (R) 33 (78 mg, 70 %) se obtuvieron por separado mediante la reacción por separado del isómero (S) 32a (132 mg, 0,224 mmol) y el isómero (R) 33a (112 mg, 0,19 mmol), respectivamente, de la misma manera que en la Etapa 2 de los Ejemplos 28 y 29.
 25 32: ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (s, 9H), 1,24 (t, J=7,25Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,25 (q, J=7,25Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,25 (d, J=9,5Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,58 (d, J=9,5Hz, 1H); MS (EI, m/e)=428 (M⁺).
 33: ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (s, 9H), 1,31 (t, J=7,25Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,31 (q, J=7,25Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,30 (d, J=9,5Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (d, J=9,5Hz, 1H); MS (EI, m/e)=428 (M⁺).

30 **Ejemplo comparativo 34: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (34)**



Después de disolver (S)-metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato 34a (350 mg, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (7,4 mL), a ello se añadió una solución de hidróxido de sodio 4 N/metanol (1,48 mL), y la mezcla se agitó a 18 °C hasta que desapareció el material de partida (18 horas). Después de completar la reacción, se añadió la misma cantidad de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4N para neutralizar el resultado, y el solvente se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío. Después de añadir una cantidad moderada de diclorometano al residuo y de eliminar mediante filtración las sustancias insolubles, el resultado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1) para dar un compuesto objetivo puro 34 (329 mg, 98 %) en sólidos blancos.
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (s, 9H), 2,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,23 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,83 (m, 1H); MS (EI, m/e)=386 (M⁺), [α]_D²⁰=+121 (c 0,01 MeOH)

Ejemplo 35: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (35)



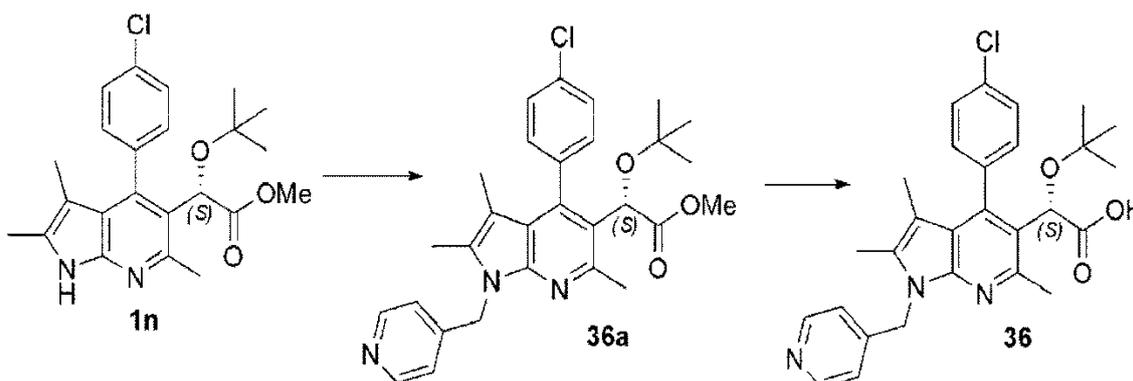
Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (35a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 35a (164 mg, 100 %) al hacer reaccionar el compuesto 1o (119 mg, 0,288 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metil-4-metilbencenosulfonato (189 mg, 0,576 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 3 horas.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=570 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (35)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 35 (62 mg, 40 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 35a (154 mg, 0,27 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,37 (d, J=9Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,60 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=556 (M⁺).

Ejemplo 36: Ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(piridin-4-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (36)



Etapas 1: Preparación de (S)-metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(piridin-4-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (36a)

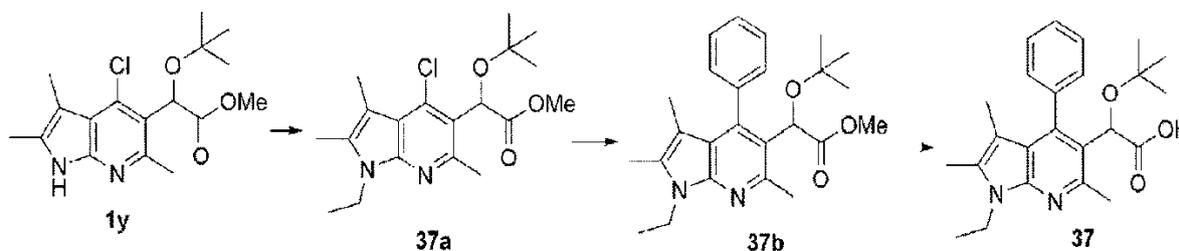
Se obtuvo un compuesto objetivo 36a (164 mg, 100 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metil-4-metilbencenosulfonato (189 mg, 0,576 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 3 horas.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 5,50 (m, 2H), 7,04 (d, J=6Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,44–7,52 (m, 3H), 8,54 (d, J=6Hz, 2H); MS (EI, m/e)=505 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxi-2-(4-(4-clorofenil)-1-(piridin-4-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (36)

Después de disolver el compuesto 36a (160 mg, 0,316 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua=2 mL/2 mL/1 mL, a ello se añadió cloruro de litio (20 mg, 0,835 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 45 °C. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 4,0 mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Después que el material de reacción se concentró bajo presión reducida y el agua se secó completamente bajo un alto vacío, el resultado se separó y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=95/5) para dar un compuesto objetivo 36 (117,7 mg, 75 %) en un estado sólido.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,58 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,41 (m, 2H); MS (EI, m/e)=491 (M⁺), [α]_D²⁰=+123,4 (c 0,01 MeOH).

Ejemplo 37: Ácido 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (37)**Etapas 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (37a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 37a (1,52 g, 83 %) al hacer reaccionar el compuesto intermedio 1y (1,70 g, 5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Preparación 3 de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó yodoetilo (2,5 equivalentes) en lugar de yodometilo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,35 (t, J=7,11Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,26 (q, J=7,11Hz, 2H), 5,06 (s, 1H); MS (EI, m/e)=366 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (37b)

Después de disolver el compuesto 37a (400 mg, 1,09 mmol) en dimetilacetamida (10,9 mL) y agua (1,09 mL), a ello se añadieron ácido fenilborónico (200 mg, 1,64 mmol), bicarbonato de sodio (458 mg, 5,45 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (56 mg, 0,109 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo nitrógeno y después se agitó durante 16 horas. Después de enfriar el material de reacción a temperatura ambiente y de filtrar a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=8/1 y 4/1) para dar un compuesto objetivo 37a (280 mg, 63 %).

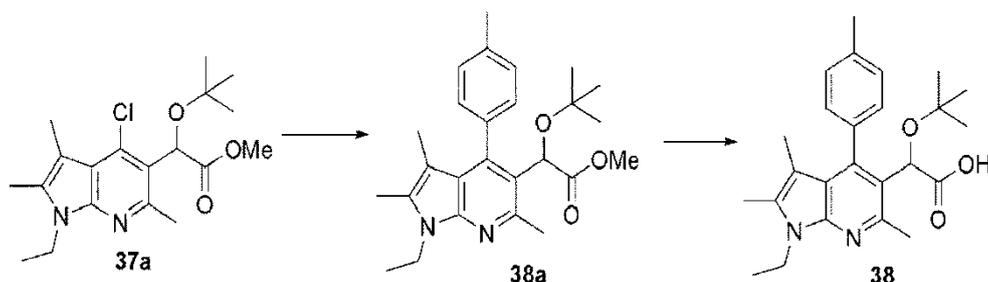
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,36 (t, J=6Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,29 (q, J=6Hz, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38–7,50 (m, 4H); MS (EI, m/e)=408 (M⁺).

Etapas 3: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (37)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 37 (173 mg, 66 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 37b (270 mg, 0,66 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (s, 9H), 1,30 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,30 (q, J=7,5Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,58 (m, 1H); MS (EI, m/e)=394 (M⁺).

Ejemplo 38: Ácido 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-(para-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (38)



Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-(para-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (38a)

5

Después de disolver el compuesto 37a (380 mg, 1,03 mmol) en dimetilacetamida (10,3 mL) y agua (1,03 mL), a ello se añadieron ácido para-tolilborónico (210 mg, 1,55 mmol), bicarbonato de sodio (433 mg, 5,15 mmol) y bis(tri-tertbutilfosfina)paladio(0) (53 mg, 0,103 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo nitrógeno y después se agitó durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y de filtrar a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=10/1 y 5/1) para dar un compuesto objetivo 38a (382 mg, 88 %).

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,36 (t, J=6Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,29 (q, J=6Hz, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38–7,50 (m, 4H); MS (EI, m/e)=408 (M⁺).

15

Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(1-etil-2,3,6-trimetil-4-(para-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (38)

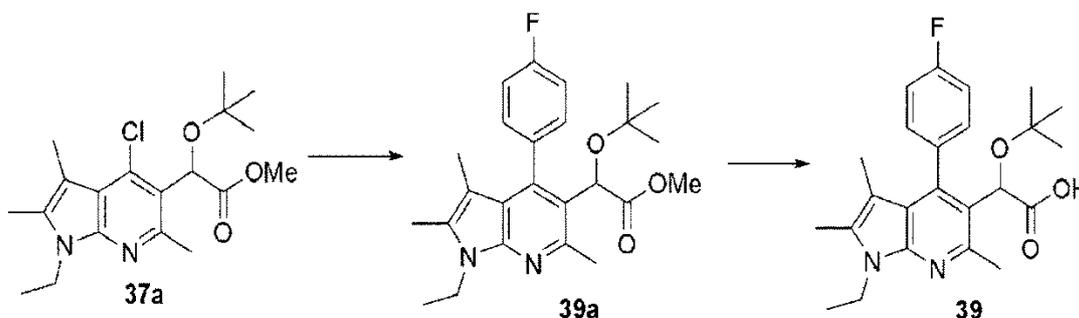
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 38 (226 mg, 63,6 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 38a (370 mg, 0,87 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

20

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,31 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,31 (q, J=7,5Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 7,20 (d, J=9Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,46 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=408 (M⁺).

25

Ejemplo 39: Ácido 2-terc-butoxi-2-(1-etil-4-(4-fluorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (39)



30

Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(1-etil-4-(4-fluorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (39a)

Después de disolver el compuesto 37a (450 mg, 1,03 mmol) en dimetilacetamida (12,2 mL) y agua (1,22 mL), a ello se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (256 mg, 1,83 mmol), bicarbonato de sodio (512 mg, 6,1 mmol) y bis(tri-tertbutilfosfina)paladio(0) (62,3 mg, 0,122 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo nitrógeno y después se agitó durante 6 horas. Después de enfriar el material de reacción a temperatura ambiente y de filtrar a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=10/1 y 7/1) para dar un compuesto objetivo 39a (324 mg, 62 %).

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,35 (t, J=6Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 4,28 (q, J=7,5Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 7,09–7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,48 (m, 1H); MS (EI, m/e)=426 (M⁺).

40

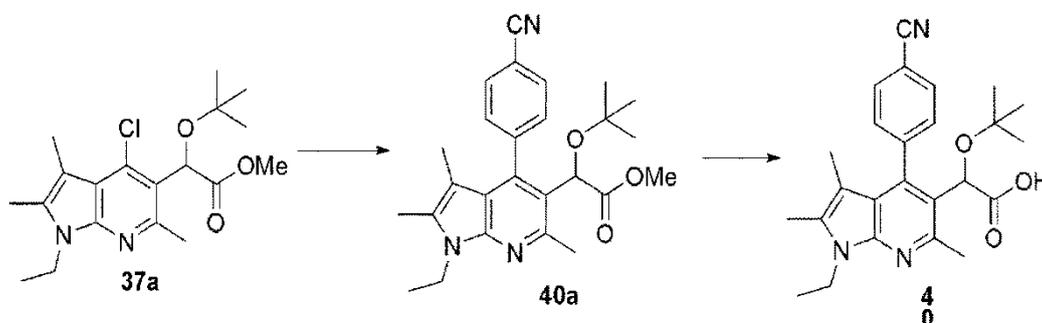
Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(1-etil-4-(4-fluorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (39)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 39 (227 mg, 75 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 39a (314 mg, 0,736 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

45

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,31 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 4,32 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,61 (m, 1H); MS (EI, m/e) = 412 (M^+).

5 **Ejemplo 40: Ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-cianofenil)-1-etil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (40)**



10 **Etapa 1: Preparación de metil 2-terc-butoxi-2-(4-(4-cianofenil)-1-etil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (40a)**

Después de disolver el compuesto 37a (450 mg, 1,03 mmol) en dimetilacetamida (12,2 mL) y agua (1,22 mL), a ello se añadieron ácido 4-cianofenilborónico (420 mg, 1,83 mmol), bicarbonato de sodio (512 mg, 6,1 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (62,3 mg, 0,122 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo nitrógeno y después se agitó durante 6 horas. Después de enfriar el material de reacción a temperatura ambiente y de filtrar a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=10/1 y 7/1) para dar un compuesto objetivo 40a (227 mg, 43 %).

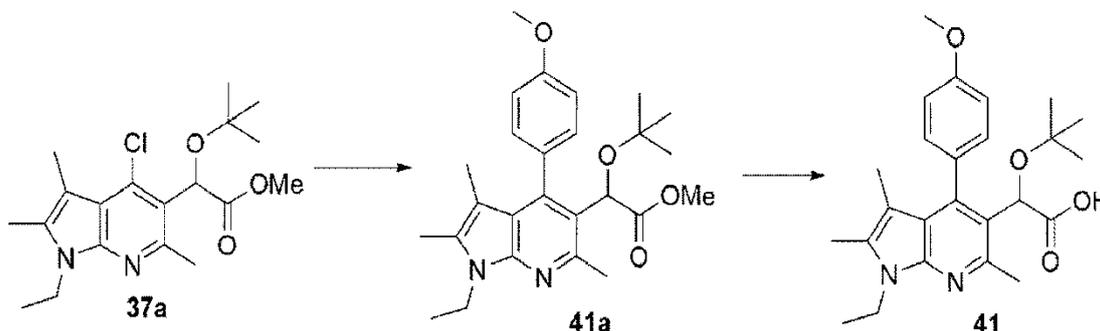
15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,34 (t, $J=10,5\text{Hz}$, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,32 (q, $J=10,5\text{Hz}$, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,43 (d, $J=9\text{Hz}$ 1H), 7,68 (d, $J=6\text{Hz}$ 1H), 7,61 (m, 2H); MS (EI, m/e)=433 (M^+).

20 **Etapa 2: Preparación de ácido 2-terc-butoxi-2-(4-(4-cianofenil)-1-etil-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (40)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 40 (164 mg, 76,6 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 40a (222 mg, 0,512 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,29 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,30 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 5,01 (s, 1H), 7,50 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7,85 (m, 2H); MS (EI, m/e)=419 (M^+).

30 **Ejemplo 41: Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-etil-4-(4-metoxifenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (41)**



35 **Etapa 1: Preparación de metil 2-(terc-butoxi)-2-(1-etil-4-(4-metoxifenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (41a)**

Después de disolver el compuesto 37a (440 mg, 1,03 mmol) en dimetilacetamida (11,9 mL) y agua (1,19 mL), a ello se añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (270 mg, 1,79 mmol), bicarbonato de sodio (500 mg, 5,95 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (61 mg, 0,119 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo nitrógeno y después se agitó durante 6 horas. Después de enfriar el material de reacción a temperatura ambiente y de filtrar a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=10/1 y 5/1) para dar un compuesto objetivo 41a (316 mg, 61 %).

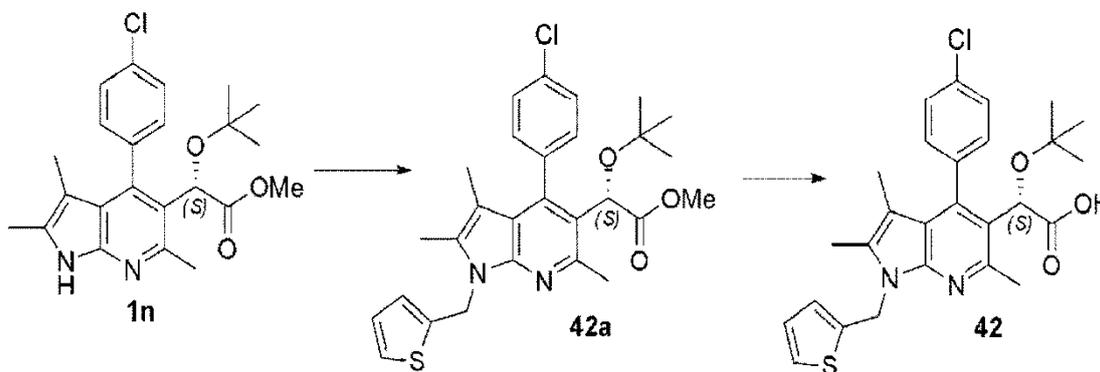
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,37 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,31 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 5,23 (s, 1H), 6,96–7,01 (m, 2H), 7,21 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7,49 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e) =438 (M^+).

5 **Etapa 2: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(1-etil-4-(4-metoxifenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (41)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 41 (257 mg, 85,6 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 41a (310 mg, 0,707 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,95 (s, 9H), 1,29 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,29 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 5,24 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,21 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7,49 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=424 (M^+).

15 **Ejemplo 42: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (42)**



20 **Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (42a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 42a (125 mg, 51 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 2-(bromometil)tiofeno (170 mg, 0,964 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 3 horas.

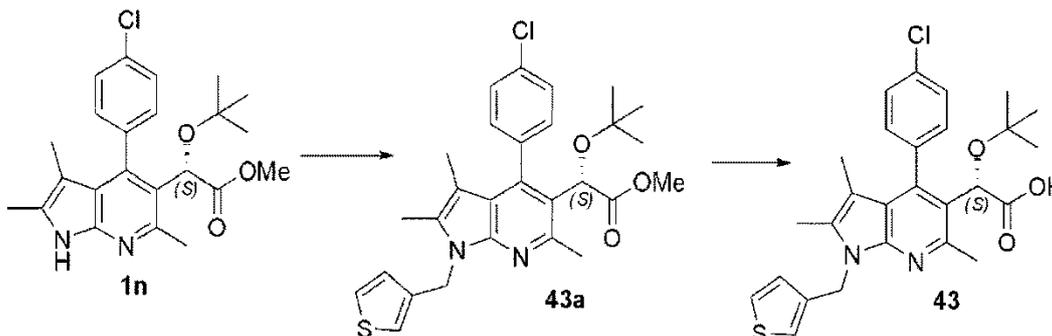
25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,59 (m, 2H), 6,90–6,96 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,38–7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=510 (M^+).

30 **Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (42)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 42 (89,8 mg, 78 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 42a (119 mg, 0,232 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,89 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (m, 1H); MS (EI, m/e)=496 (M^+): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +183$ (c 0,01 MeOH)

40 **Ejemplo 43: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiofen-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (43)**



Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiofen-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (43a)

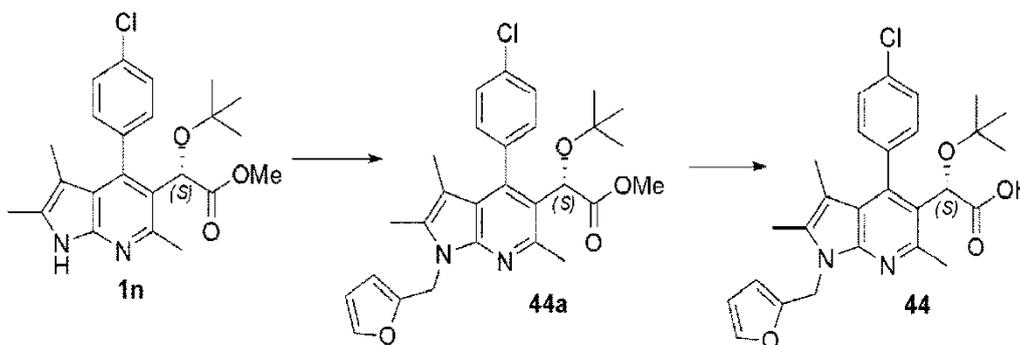
Se obtuvo un compuesto objetivo 43a (166 mg, 67 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 3-(bromometil)tiofeno (170 mg, 0,964 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 3 horas.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 5,51 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,39–7,48 (m, 3H); MS (EI, m/e)=511 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiofen-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (43)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 43 (129,3 mg, 83 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 43a (160 mg, 0,313 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 5,50 (m, 2H), 6,87–6,94 (m, 2H), 7,30–7,34 (m, 2H), 7,48–7,52 (m, 2H), 7,59 (m, 1H); MS (EI, m/e)=497 (M⁺), [α]_D²⁰=+255,7 (c 0,01 MeOH)

Ejemplo 44: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (44)**Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (44a)**

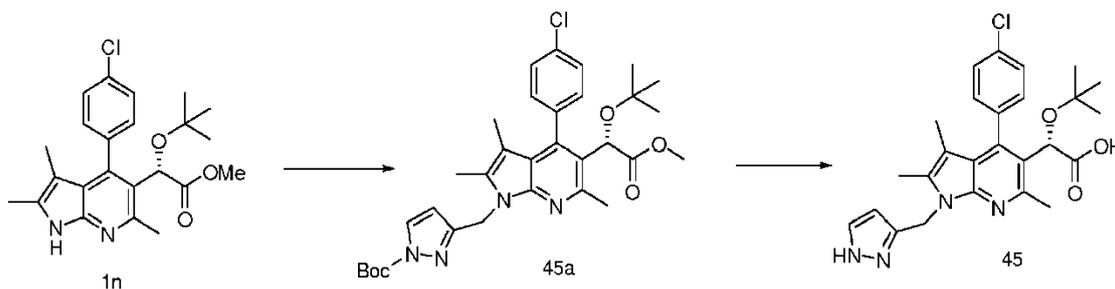
Se obtuvo un compuesto objetivo 44a (73 mg, 31 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 2-(bromometil)furano (155 mg, 0,962 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 3 horas.

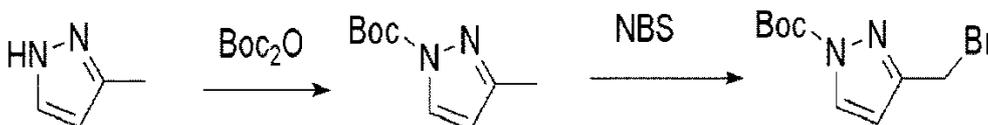
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 5,40 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,40 (m, 3H); MS (EI, m/e)=494 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (44)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 44 (49,2 mg, 72,7 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 44a (68 mg, 0,141 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (m, 1H); MS (EI, m/e)=480 (M⁺), [α]_D²⁰=+243,7 (c 0,01 MeOH)

Ejemplo 45: Ácido (S)-2-(1-((1H-Pirazol-3-il)metil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético (45)

Preparación de *tert*-butil 3-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato

5

Después de disolver 3-metil-1-pirazol (2,0 g, 24,3 mmol) en acetonitrilo (25 mL), a ello se añadieron dicarbonato de *tert*-butilo (6,5 g, 29,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,31 g, 2,49 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. Al material de reacción se añadió acetato de etilo (50 mL), y el resultado se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL), una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (50 mL) y agua salada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/4) para dar *tert*-butil 3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato (4,13 g, 93 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

15

Después de disolver *tert*-butil 3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato (4,0 g, 21,95 mmol) en tetracloruro de carbono (73 mL), a ello se añadieron *N*-bromosuccinimida (5,47 g, 50,37 mmol) y peróxido de benzoilo (0,744 g, 3,07 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 5,5 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 minutos después que a ello se añadió hexano normal (150 mL). Después de eliminar mediante filtración los sólidos producidos, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=5/95 y 10/90) para dar *tert*-butil 3-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato (2,96 g, 52 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (s, 9H), 4,48 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

20

25

Etapa 1: Preparación de *tert*-butil (S)-3-((5-(1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrol-2-ilo)metil)-1H-pirazol-1-carboxilato (45a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 45a (192 mg, 67 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó *tert*-butil 3-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato (251 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,89 (s, 1H); MS (EI, m/e)=581 (M⁺).

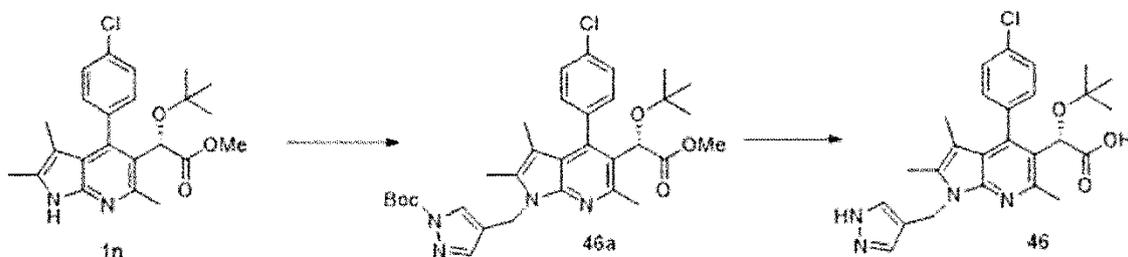
35

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(1-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrol-2-ilo)-2-(*tert*-butoxi)acético (45)

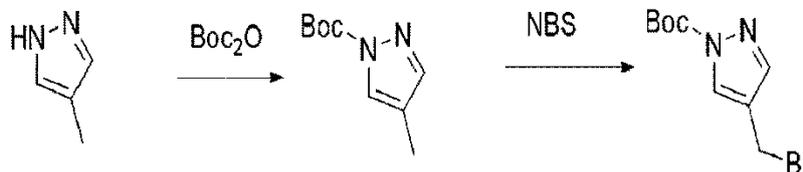
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 45 (78 mg, 52 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 45a (185 mg, 0,311 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

40

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,06 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,55 (m, 1H); MS (EI, m/e)=480 (M⁺), [α]_D²⁰=+126,4 (c 1, MeOH); mp 140 °C.

Ejemplo 46: Ácido (S)-2-(1-((1H-Pirazol-4-il)metil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrol-2-ilo)-2-(*tert*-butoxi)acético (46)

45

Preparación de *tert*-butil 4-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato

Se preparó tert-butil 4-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato (1,54 g, 38 %) de la misma manera que en el ejemplo de preparación del Ejemplo 45, excepto que se usó 4-metil-1H-pirazol (2,8 g, 15,3 mmol) en lugar de 3-metil-1H-pirazol. 4-metil-1H-pirazol-1-carboxilato: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,66 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4-bromometil-1H-pirazol-1-carboxilato: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,65 (s, 9H), 4,39 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Etapa 1: Preparación de terc-butil (S)-4-((5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-carboxilato (46a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 46a (217 mg, 76 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó terc-butil 4-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato (251 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas.

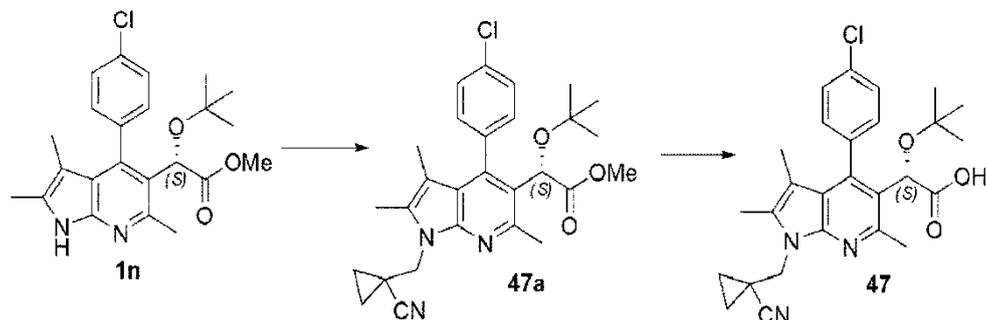
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,62 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,93 (s, 1H); MS (EI, m/e)=594 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(1-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético (46)

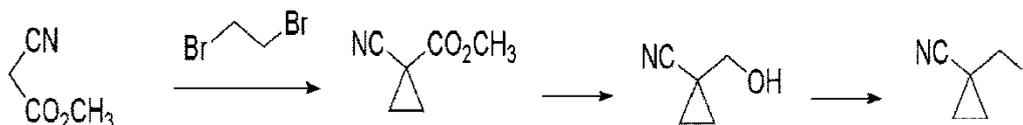
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 46 (148 mg, 92 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 46a (200 mg, 0,336 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 5,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,72 (m, 1H); MS (EI, m/e)=480 (M^+); $[\alpha]_D^{20}=+117$ (c 1, MeOH); mp >230 °C

Ejemplo 47: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-cianociclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (47)



Preparación de 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo



El 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo se preparó de la siguiente manera de acuerdo con un procedimiento publicado en una literatura (J.A.Chem.Soc., 1988, 110, 8050-8052).

1) Preparación de metil 1-cianociclopropanocarboxilato

1,2-dibromoetano (10,2 g), cianoacetato (3,8 g) y carbonato de potasio (11,7 g) se añadieron a dimetilformamida (220 mL), y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales formados se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo un alto vacío. Después de añadir dietiléter (100 mL) al residuo, los cristales producidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se destiló (bp 65 a 70 °C/0,5 mm Hg) bajo un alto vacío para dar un compuesto objetivo (1,08 g, 22,5 %) en un estado líquido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,63 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 3,83 (s, 3H)

2) Preparación de 1-(hidrometil)ciclopropanocarbonitrilo

Después de disolver metil 1-cianociclopropanocarboxilato (1,08 g, 8,5 mmol) en tetrahidrofurano (26 mL), a ello se añadió borohidrato de litio (0,2 g, 9,35 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de agregar agua (3,5 ml) al material de reacción, el resultado se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se

extrajo 10 veces con éter (20 mL), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=2/1) para dar un compuesto objetivo (625 mg, 75,7 %) en un estado líquido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 3,64 (s, 2H)

5

3) Preparación de 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo

Después de disolver 1-(hidrometil)ciclopropanocarbonitrilo (600 mg, 6,17 mmol) en dimetilformamida (11 mL), a ello se añadieron trifenilfosfina (1,94 g, 7,4 mmol) e imidazol (504 mg, 7,4 mmol), y la mezcla se agitó. A ello se añadió yodo (1,72 g, 6,78 mmol) en porciones durante 5 minutos a -20°C , y el resultado se agitó durante 2 horas. Al material de reacción se añadió agua (30 mL), y el resultado se extrajo con éter dietílico (30 mLx2). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/hexano normal=1/4) para dar un compuesto objetivo (908 mg, 72 %)

10

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 3,20 (s, 2H)

Etapas 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-cianociclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (47a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 47a (160 mg, 67 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo (199 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (s, 9H), 1,28 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 3H); MS (EI, m/e)=494 (M^+).

20

25

Etapas 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-cianociclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (47)

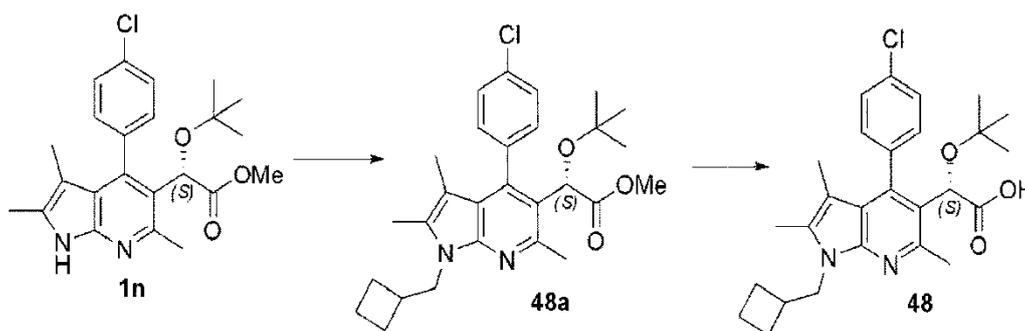
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 47 (126,7 mg, 86,5 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 47a (150 mg, 0,303 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,28 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,59 (m, 1H); MS (EI, m/e)=480 (M^+), $[\alpha]_D^{20}=+103$ (c 1, MeOH)

35

Ejemplo 48: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (48)



40

Preparación de (yodometil)ciclobutano



Después de disolver ciclobutilmetanol (1,59 g, 18,5 mmol) en dimetilformamida (33 mL), a ello se añadieron trifenilfosfina (5,82 g, 22,19 mmol) e imidazol (1,51 g, 22,2 mmol), y la mezcla se agitó. A ello se añadió yodo (5,16 g, 20,33 mmol) en porciones durante 5 minutos a -20°C , y el resultado se agitó durante 2 horas. Al material de reacción se añadió agua (30 mL), y el resultado se extrajo con éter dietílico (30 mLx2). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal) para dar un compuesto objetivo (868 mg, 24 %) en un estado líquido incoloro.

45

50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,65 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,26 (d, 2H)

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (48a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 48a (20 mg, 9,6 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (yodometil)ciclobutano (186 mg, 0,964 mmol),

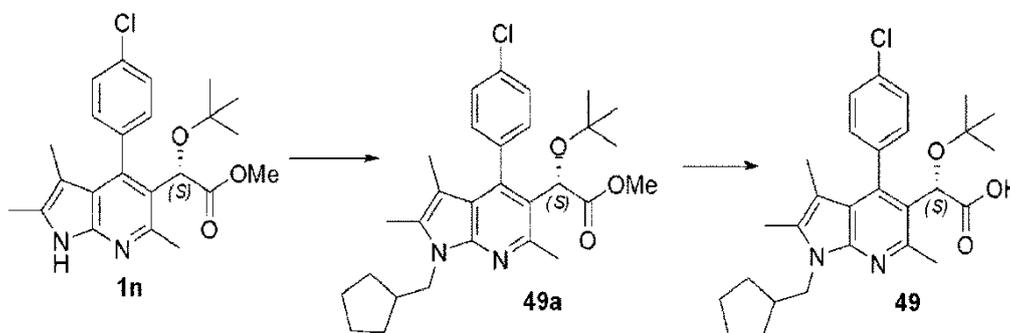
preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 30 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,88–2,00 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,70 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,22–4,25 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=482 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (48)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 48 (16,5 mg, 85 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 48a (20 mg, 0,0414 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,88 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,78–1,88 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 4,17–4,19 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,21 (d, J=9Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,49 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=468 (M⁺).

Ejemplo 49: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopentilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (49)**Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopentilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (49a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 49a (20 mg, 16,8 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (yodometil)ciclopentano (200 mg, 0,964 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 30 °C.

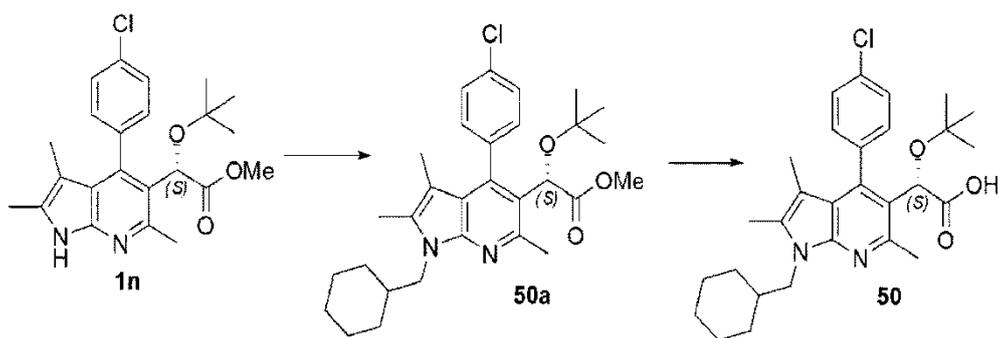
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,27–1,44 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,58–1,77 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,40–2,49 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,05–4,20 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=496 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclopentilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (49)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 49 (13 mg, 68 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 49a (20 mg, 0,041 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,30–1,40 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,50–1,77 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,44–2,53 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,32 (d, J=9Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,66 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=482 (M⁺).

Ejemplo 50: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (50)



Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (50a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 50a (42 mg, 17 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (yodometil)ciclohexano (279 mg, 1,446 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 30 °C.

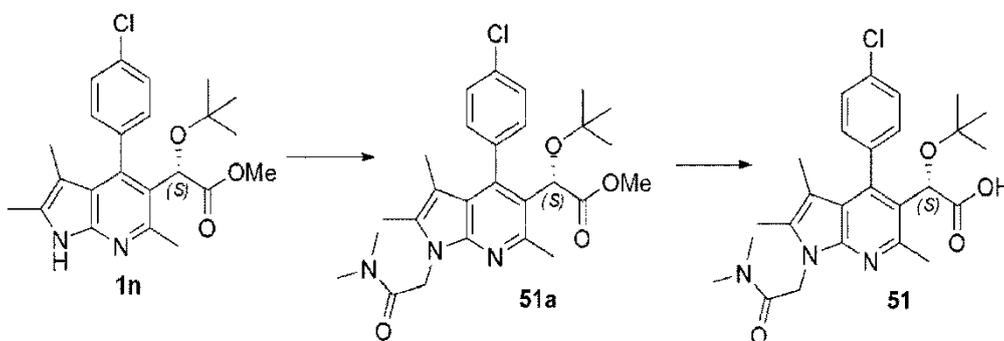
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,02–1,25 (m, 5H), 1,48 (s, 3H), 1,54–1,81 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,69 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,99–4,11 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (m, 3H); MS (EI, m/e)=510 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (50)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 50 (40,3 mg, 98 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 50a (42 mg, 0,082 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,06–1,25 (m, 5H), 1,52 (s, 3H), 1,52–1,91 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,69 (m, 3H), 4,08–4,10 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,32 (d, J=9Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,61 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=496 (M⁺).

Ejemplo 51: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (51)



Preparación de 2-yodo-N,N-dimetilacetamida



Después de disolver 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (1,3 g, 10,69 mmol) en acetonitrilo (33 mL), a ello se añadió yoduro de sodio (7,23 g, 48 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. Al material de reacción se añadió agua (30 mL) y el resultado se extrajo con acetato de etilo (30 mLx2). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo (1,2 g, 53 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,96 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,74 (m, 2H)

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (51a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 51a (114 mg, 95 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 2-yodo-N,N-dimetilacetamida (200 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 30 °C,

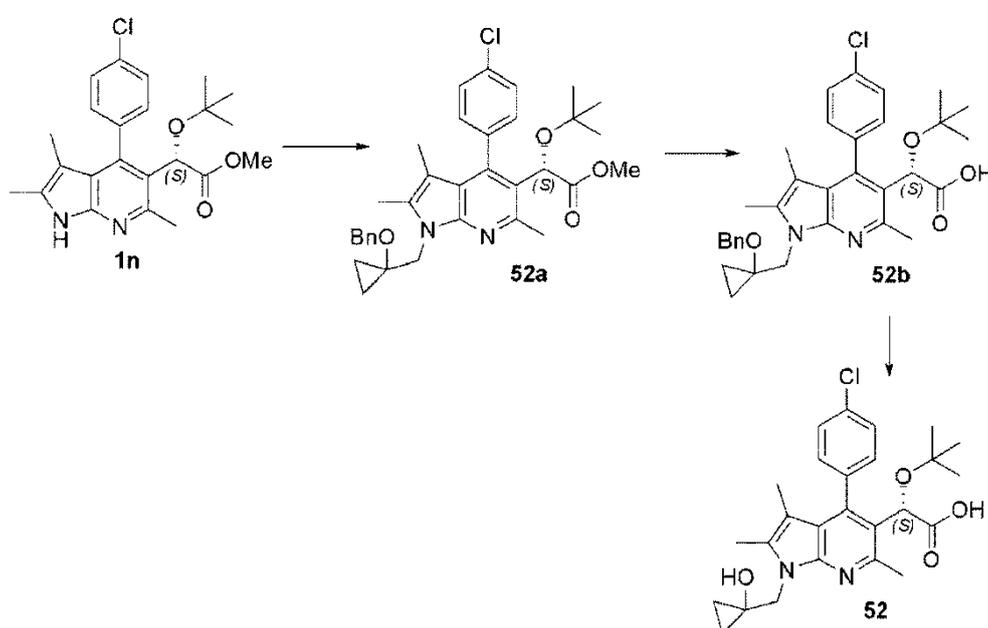
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,05–5,07 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=499 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (51)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 51 (69 mg, 63 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 51a (114 mg, 0,228 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 7,33 (d, J=9Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,70 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=485 (M⁺).

Ejemplo 52: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxi ciclopropil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (52)



Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(benciloxi)ciclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (52a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 52a (76,5 mg, 27,7 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó ((1-(yodometil)ciclopropil)metoxi)benzeno (278 mg, 0,964 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 30 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95–0,97 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,57–4,62 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,42 (m, 3H); MS (EI, m/e)=574 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((1-(benciloxi)ciclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (52b)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 52b (38 mg, 67,8 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 52a (59 mg, 0,1 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90–0,98 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,52–4,57 (m, 2H), 4,57–4,60 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,31 (d, J=6Hz, 1H), 7,50 (t, J=6Hz, 2H), 7,60 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=560 (M⁺).

Etapa 3: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (52)

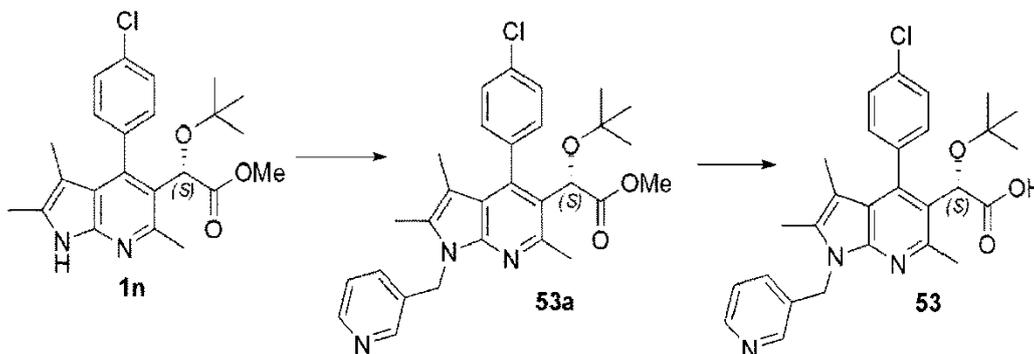
Después de disolver el compuesto 52b (40 mg, 0,0713 mmol) en metanol (1 mL), a ello se añadió carbono de paladio al 10 % (4 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. El material de

reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó suficientemente con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo 52 (30 mg, 90 %) en sólidos blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,77–0,84 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,57 (m, 3H); MS (EI, m/e)=470 (M^+).

5

Ejemplo 53: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (53)



10

Etap 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (53a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 53a (129 mg, 53 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 3-bromometilpiridina (243 mg, 0,96 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 4 horas a 30 °C.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,43–7,52 (m, 4H), 8,50 (m, 2H); MS (EI, m/e)=505 (M^+).

20

Etap 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (53)

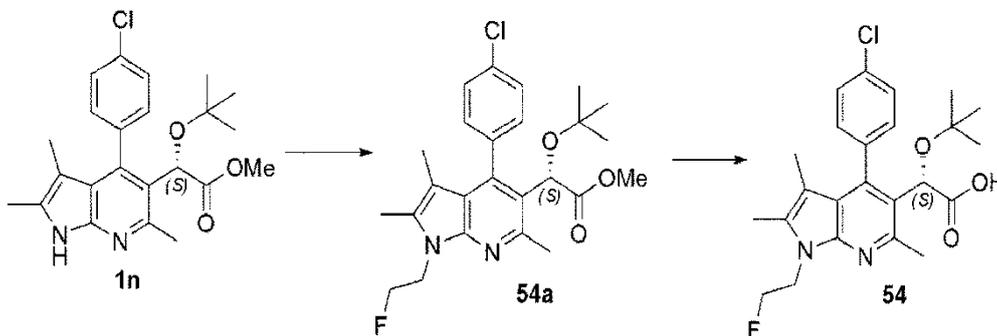
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 53 (107 mg, 85,6 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 53a (129 mg, 0,255 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,58 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,42 (m, 1H); MS (EI, m/e)=491 (M^+).

30

Ejemplo 54: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (54)



35

Etap 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (54a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 54a (140 mg, 63,6 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 2-fluoroetil 4-metilbenzenosulfonato (315 mg, 1,446 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

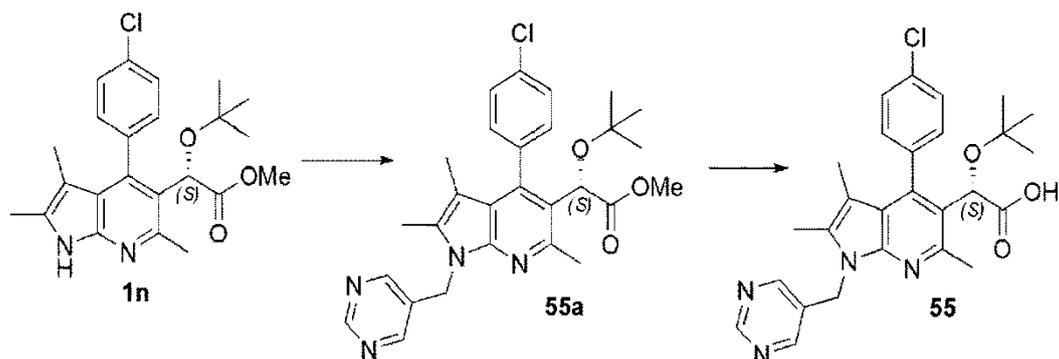
40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,39 (m, 3H); MS (EI, m/e)=460 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoroetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (54)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 54 (95 mg, 84 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 54a (120 mg, 0,260 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 7,32 (d, J=9Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,61 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=446 (M⁺); [α]_D²⁰=+116 (c 1, MeOH)

Ejemplo 55: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (55)**Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (55a)**

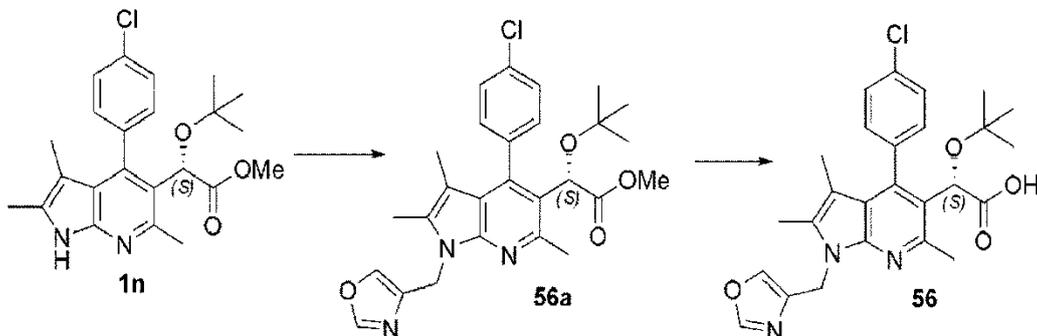
Se obtuvo un compuesto objetivo 55a (365 mg, 75 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-(clorometil)pirimidina (372 mg, 2,98 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 40 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); MS (EI, m/e)=507 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (55)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 55 (315 mg, 93 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 55a (349 mg, 0,688 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,60 (m, 2H), 7,35 (d, J=9Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (d, J=9Hz, 1H), 8,56 (s, 2H), 9,04 (s, 1H); MS (EI, m/e)=493 (M⁺).

Ejemplo 56: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(oxazol-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (56)**Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(oxazol-4-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (56a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 56a (148 mg, 34 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (360 mg, 0,869 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 4-(yodometil)oxazol (544 mg, 2,603 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

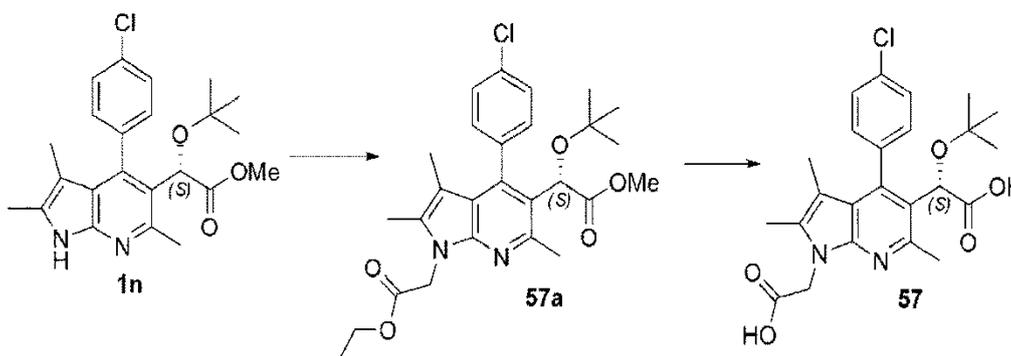
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,39–7,50 (m, 4H), 7,81 (s, 1H); MS (EI, m/e)=495 (M^+).

5 **Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (56)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 56 (117 mg, 81,8 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 56a (148 mg, 0,298 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,45–7,54 (m, 4H), 8,03 (s, 1H); MS (EI, m/e)=481 (M^+).

15 **Ejemplo 57: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(1-carboximetil)-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (57)**



20 **Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(1-carboximetil)-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato**

Se obtuvo un compuesto objetivo 57a (153,8 mg, 87 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (145 mg, 0,35 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó bromoacetato de etilo (117 mg, 0,07 mmol) en lugar de yodometano, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

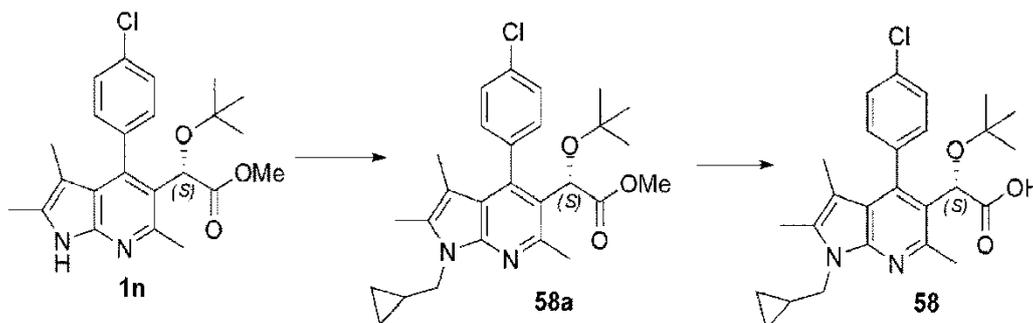
25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (s, 9H), 1,31 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,24 (q, J=7,5Hz, 2H), 5,04 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=501 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-carboximetil)-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (57)

30 Se obtuvo un compuesto objetivo puro 57 (57,3 mg, 90 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 57a (70 mg, 0,14 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,22 (s, 2,63 (s, 3,55 (t, OH), 4,77 (m, 2H), 4,99 (s, H), 7,32 (m, 1H), 7,51 (m, 3H); MS (LC-ES, m/e)=459 ($\text{M}+1^+$).

Ejemplo 58: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(1-(ciclopropil)metil)-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (58)



40 **Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(1-(ciclopropil)metil)-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (58a)**

Después de disolver el compuesto 1n (260 mg, 0,66 mmol) en dimetilformamida (3 mL) bajo nitrógeno, a ello se añadieron 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenol (188 mg, 1,76 mmol), carbonato de potasio (463 mg, 3,35 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (153 mg, 1,13 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 horas a 130 °C. Después de filtrar el material de reacción a través de una almohadilla de celite y de lavar con acetato de etilo, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/7) para dar un compuesto objetivo 58a (31 mg, 10 %).

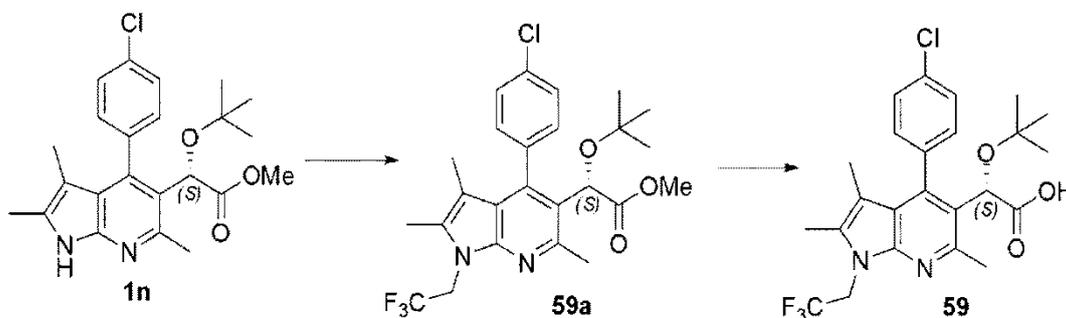
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,41–0,49 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,24 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,84 (br,s, OH), 5,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,08 (s, 1H); MS (EI, m/e)=478 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(ciclopropil)metil)-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (58)

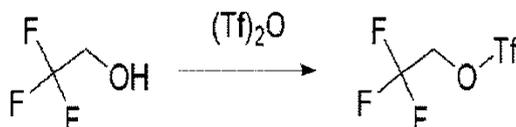
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 58 (23,5 mg, 81 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 58a (30 mg, 0,0626 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,36–0,44 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 1,24 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,11 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,09 (s, 1H); MS (EI, m/e)=464 (M⁺).

Ejemplo 59: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2,2,2-trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (59)



Preparación de 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato



El trifluorometanosulfonato (12,5 mL, 44,3 mmol) y el 2,2,2-trifluoroetanol (6,25 mL, 62,4 mmol) se agitaron bajo nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después se sometió a reflujo de 90 a 95 °C. Después de 3 horas, el resultado se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a la atmósfera (90 a 91 °C) para dar un compuesto objetivo (12,3 g, 85 %) en un estado líquido incoloro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,70 (q, 2H)

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2,2,2-trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (59a)

Después de disolver el compuesto 1n (100 mg, 0,241 mmol) en dimetilaminopiridina, a ello se añadieron 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (223 mg, 0,964 mmol) y carbonato de potasio (167 mg, 1,205 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 50 °C. Al material de reacción se añadió agua (30 mL), y el resultado se extrajo con acetato de etilo (30 mLx2).

Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y de concentrar bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/4) para dar un compuesto objetivo 59a (15 mg, 12,6 %).

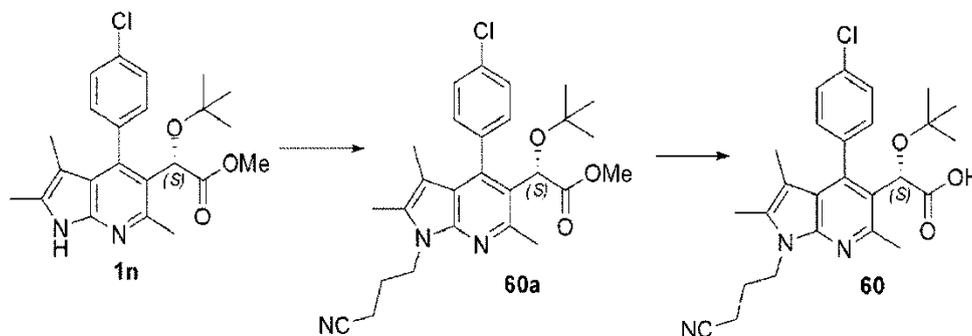
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,76–4,89 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,40–7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=496 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2,2,2-trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (59)

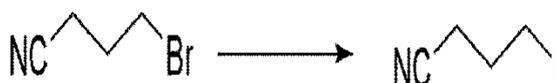
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 59 (14,4 mg, 97 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 59a (15 mg, 0,03 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,99 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,99–5,02 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,50–7,61 (m, 3H); MS (EI, m/e)=482 (M^+).

5 **Ejemplo 60: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3-cianopropil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (60)**



10 **Preparación de 4-yodobutanonitrilo**



Después de disolver 4-bromobutanonitrilo (1,48 g, 10 mmol) en acetonitrilo (30 mL), a ello se añadió yoduro de sodio (6 g, 40 mmol), y la mezcla se agitó durante 70 minutos a 60 °C. Después de disminuir la temperatura a temperatura ambiente, al material de reacción se añadió agua (30 mL), y el resultado se extrajo con acetato de etilo (30 mLx2). El exceso de yodo se eliminó mediante el lavado de la capa orgánica con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 1 %, y la capa orgánica se lavó con agua salada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo (1,86 g, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,13 (m, 2H), 2,53 (t, J=13,8Hz, 2H), 3,30 (t, J=13Hz, 2H)

20 **Etap 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3-cianopropil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (60a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 60a (93 mg, 83 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 4-yodobutanonitrilo (140 mg, 0,723 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

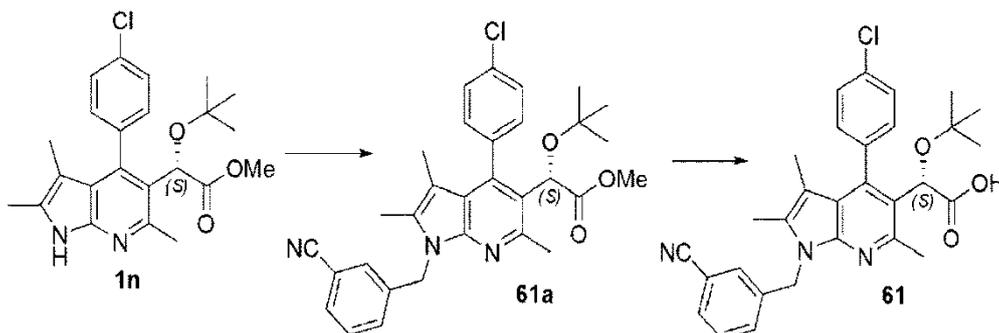
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,16–2,30 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,37–2,41 (t, J=6Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,31–4,35 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,40–7,44 (m, 3H); MS (EI, m/e)=481 (M^+).

30 **Etap 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3-cianopropil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético ((S)-I) (60)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 60 (78,5 mg, 92 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 60a (85 mg, 0,181 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,06–2,09 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,44–2,49 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 4,33–4,37 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,47–7,55 (m, 3H); MS (EI, m/e)=467 (M^+).

40 **Ejemplo 61: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3-cianobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (61)**



Preparación de 3-(yodometil)benzonitrilo

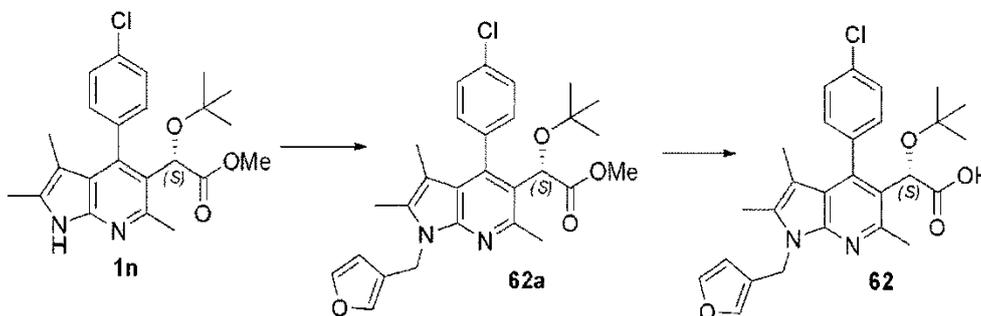
5 Después de disolver 3-(hidroximetil)benzonitrilo (1,33 g, 10 mmol) en dimetilformamida (18 mL), a ello se añadieron
 6 trifenilfosfina (3,14 g, 12 mmol) e imidazol (0,82 g, 12 mmol), y la mezcla se enfrió a -20°C . A ello se añadió yodo (2,79
 7 g, 11 mmol) dividido en 5 porciones, y el resultado se agitó durante 2 horas a -10°C . A la solución de reacción se añadió
 8 una solución acuosa de cloruro de amonio al 5 % (60 mL), y el resultado se extrajo con una solución de éter
 9 dietílico/acetato de etilo=1/1 (60 mLx2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de
 10 tiosulfato de sodio al 1 % para eliminar el exceso de yodo, se lavaron con agua salada, se secaron con sulfato de magnesio
 11 anhidro, y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo se separó y se purificó mediante el uso de
 12 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/9) para dar un compuesto objetivo (1,9 g, 78
 13 %) en un estado de polvo blanco.
 14 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,41 (s, 2H), 7,2–7,66 (m, 4H); MS (EI, m/e)=243 (M^+).

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3-cianobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (61a)

15 Se obtuvo un compuesto objetivo 61a (94 mg, 73 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (100 mg, 0,241 mmol) de la
 16 misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 3-(yodometil)benzonitrilo (117 mg, 0,482 mmol) en
 17 lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35°C .
 18 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 5,45–5,59
 19 (m, 2H), 7,26–7,56 (m, 8H); MS (EI, m/e)=529 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3-cianobencil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (61)

20 Después de disolver el compuesto 61a (89 mg, 0,167 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua=1,2 mL/1,2 mL/0,6 mL, a
 21 ello se añadió cloruro de litio (20 mg, 0,835 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas mientras se calentó a 45°C . El
 22 material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 4,0 mediante el uso de una solución acuosa de
 23 ácido clorhídrico 2N. Después que el material de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío,
 24 el residuo se separó y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice
 25 (diclorometano/metanol=95/5) para dar un compuesto objetivo 61 (58,7 mg, 68 %) en sólidos.
 26 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,00 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,34–7,62
 27 (m, 8H); MS (EI, m/e)=515 (M^+).

Ejemplo 62: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(furan-3-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (62)**Preparación de 2-(yodometil)furano**

45 Después de disolver furan-2-ilmetanol (981 mg, 10 mmol) en dimetilformamida (18 mL), a ello se añadieron trifenilfosfina
 46 (3,14 g, 12 mmol) e imidazol (0,82 g, 12 mmol), y la mezcla se enfrió a -20°C . A ello se añadió yodo (2,79 g, 11 mmol)
 47 dividido en 5 porciones, y el resultado se agitó durante 2 horas a -10°C . A la solución de reacción se añadió una solución

acuosa de cloruro de amonio al 5 % (60 mL), y el resultado se extrajo con una solución de éter dietílico/acetato de etilo=1/1 (60 mLx2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 1% para eliminar el exceso de yodo, se lavaron con agua salada, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se destilaron bajo presión reducida para dar un compuesto objetivo (960 mg, 46 %) en un estado líquido incoloro.

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(furan-3-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (62a)

Se obtuvo un compuesto 62a (122 mg, 51,2 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,481 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 2-(yodometil)furano (200 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

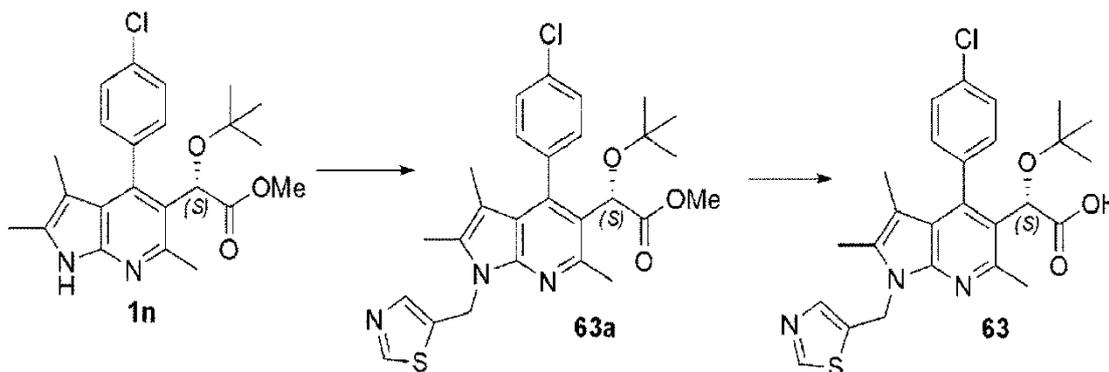
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,41 (m, 3H); MS (EI, m/e)=494 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(furan-3-ilmetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (62)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 62 (107 mg, 96,1 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 62a (115 mg, 0,236 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 7,47-7,59 (m, 3H); MS (EI, m/e)=480 (M⁺).

Ejemplo 63: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (63)



Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (63a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 63a (190 mg, 77 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-(clorometil)tiazol (129 mg, 0,964 mmol) en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 2 horas a 35 °C.

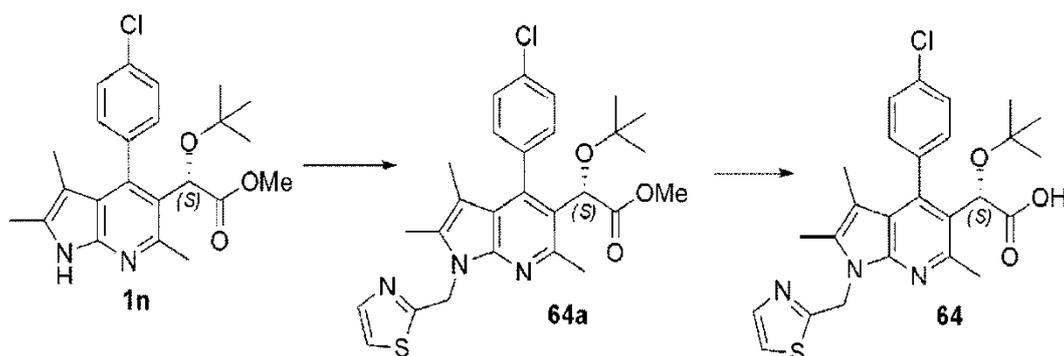
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 8,67 (s, 1H); MS (EI, m/e)=512 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (63)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 63 (168 mg, 97 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 63a (178 mg, 0,347 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 7,33 (d, J=9Hz, 1H), 7,49 (d, J=9Hz, 2H), 7,65 (d, J=6Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); MS (EI, m/e)=498 (M⁺).

Ejemplo 64: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (64)



Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (64a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 64a (178 mg, 72 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 2-(clorometil)tiazol (129 mg, 0,964 mmol) en lugar de yodometil, y la agitación se realizó durante 2 horas a 35 °C.

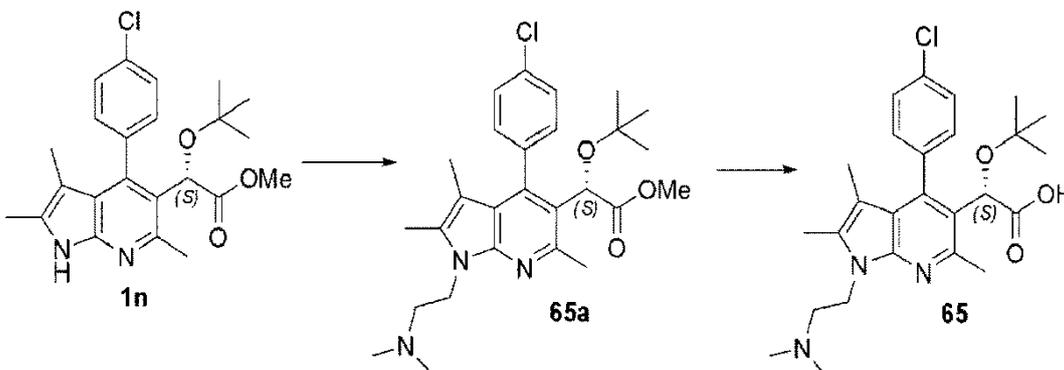
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,28 (s, 2,71 (s, 3,67 (s, 5,09 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,40–7,45 (m, 7,71 (s, 1H); MS (EI, m/e)=512 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (64)

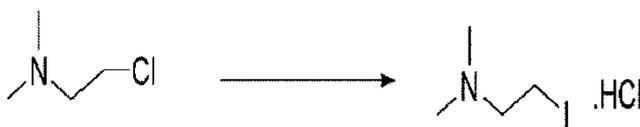
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 64 (164 mg, 95 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 64a (178 mg, 0,347 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,44–7,51 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,71 (m, 1H); MS (EI, m/e)=498 (M⁺).

Ejemplo 65: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (65)



Sal de ácido clorhídrico 2-yodo-N,N-dimetiletanamina



Después de disolver una sal de ácido clorhídrico de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (1,44 g, 10 mmol) en etanol (60 mL), a ello se añadió yoduro de sodio (3,74 g, 25 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y las sustancias insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se usó tal como está para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (65a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 65a (52 mg, 45 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (100 mg, 0,241 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó la sal de ácido clorhídrico de 2-iodo-N,N-dimetiletanamina (236 mg, 0,723 mmol), preparada anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

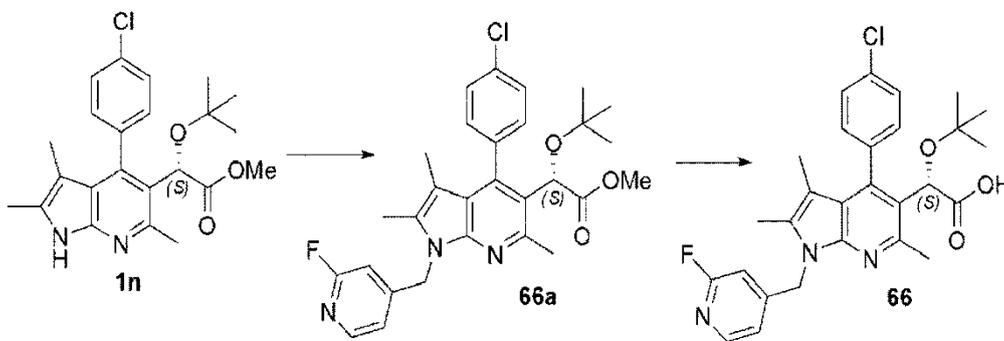
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,93 (t, J=6Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,47 (t, J=6Hz, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,46–7,52 (m, 3H); MS (EI, m/e)=485 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-2,3,6-trimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético (65)

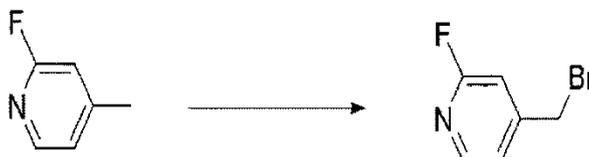
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 65 (24,3 mg, 49 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 65a (52 mg, 0,107 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,22 (t, J=6Hz, 2H), 4,39–4,24 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,24 (d, J=9Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,85 (d, J=9Hz, 1H); MS (EI, m/e)=471 (M⁺).

Ejemplo 66: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-fluoropiridin-4-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético (66)



Preparación de 4-(bromometil)-2-fluoropiridina



Después de disolver 4-metil-2-fluoropiridina (1,0 g, 9 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL), a ello se añadieron N-bromosuccinimida (1,76 g, 9,9 mmol) y peróxido de benzoilo (12,6 mg), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 minutos después que a ello se añadió hexano normal (150 mL). Después de eliminar mediante filtración los sólidos producidos, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/20) para dar un compuesto objetivo (525 mg, 44,9 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,39 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,10 (d, 1H); MS (EI, m/e)=190 (M⁺).

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-fluoropiridin-4-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acetato (66a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 66a (233 mg, 92,3 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 4-(bromometil)-2-fluoropiridina (183 mg, 0,962 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

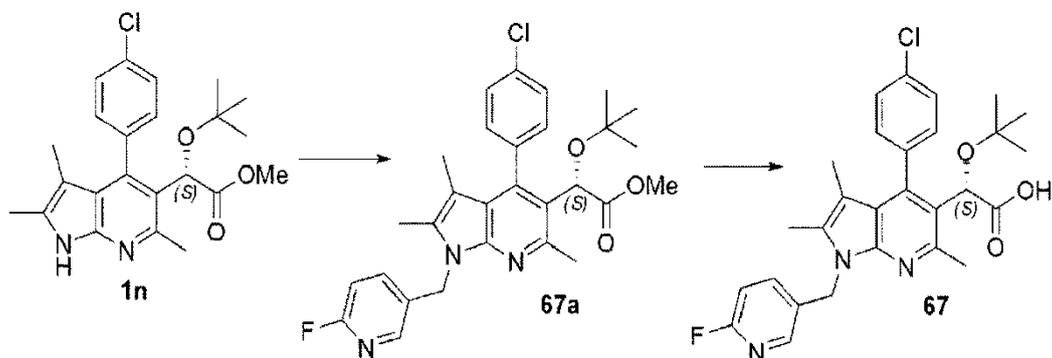
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,50 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,42–7,51 (m, 3H), 8,13 (d, J=3Hz, 1H); MS (EI, m/e)=523 (M⁺).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-fluoropiridin-4-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)acético (66)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 66 (103 mg, 46 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto de éster de ácido carboxílico 66a (230 mg, 0,439 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36, mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma proporción.

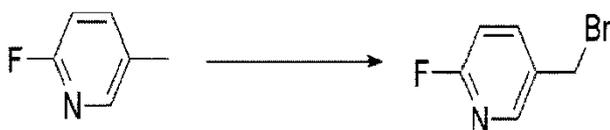
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 5,47 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,44–7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,13 (d, J=3Hz, 1H); MS (EI, m/e)=509 (M⁺).

Ejemplo 67: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (67)



5

Preparación de 5-(bromometil)-2-fluoropiridina



10 Después de disolver 5-metil-2-fluoropiridina (1,0 g, 9 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL), a ello se añadieron N-bromosuccinimida (1,76 g, 9,9 mmol) y peróxido de benzoilo (12,6 mg), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 minutos después que a ello se añadió hexano normal (150 mL). Después de eliminar mediante filtración los sólidos producidos, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, acetato de etilo/hexano normal=1/20) para dar un compuesto objetivo (1,28 mg, 74,8 %).

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,47 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,23 (s, 1H); MS (EI, m/e)=190 (M⁺).

Etapas 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (67a)

20

Se obtuvo un compuesto objetivo 67a (225 mg, 89 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (183 mg, 0,962 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 5,46 (m, 2H), 6,84 (d, J=9Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,66 (t, J=7,5Hz, 1H), 8,10 (s, 1H); MS (EI, m/e)=523 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (67)

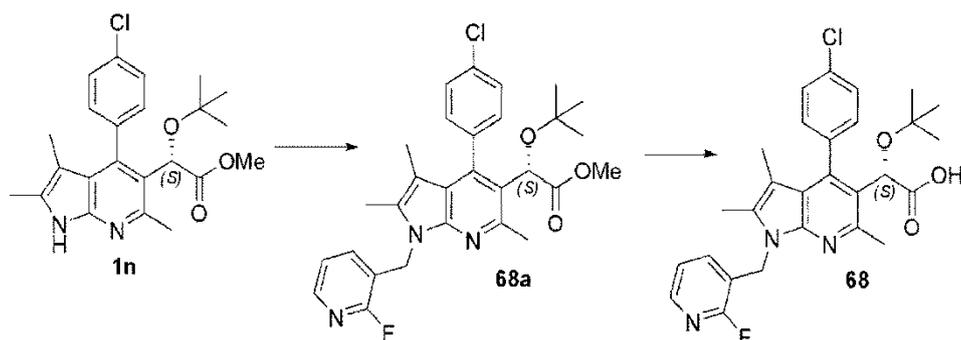
30

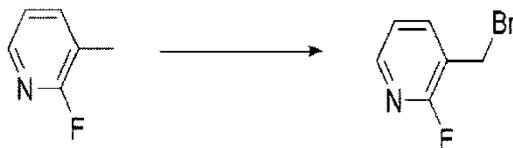
Se obtuvo un compuesto objetivo puro 67 (196 mg, 92 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 67a (220 mg, 0,42 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

35

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 5,53 (m, 2H), 6,99 (d, J=9Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,99 (s, 1H); MS (EI, m/e)=509 (M⁺).

Ejemplo 68: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (68)



Preparación de 3-(bromometil)-2-fluoropiridina

5 Después de disolver 2-fluoro-3-metilpiridina (1,0 g, 9 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL), a ello se añadieron N-bromosuccinimida (1,76 g, 9,9 mmol) y peróxido de benzoilo (12,6 mg), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 minutos después que a ello se añadió hexano normal (150 mL). Después de eliminar mediante filtración los sólidos producidos, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/20) para dar un compuesto objetivo (1,02 mg, 61 %).

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,50 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,21 (d, 1H); MS (EI, m/e)=190 (M⁺).

Etapas 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (68a)

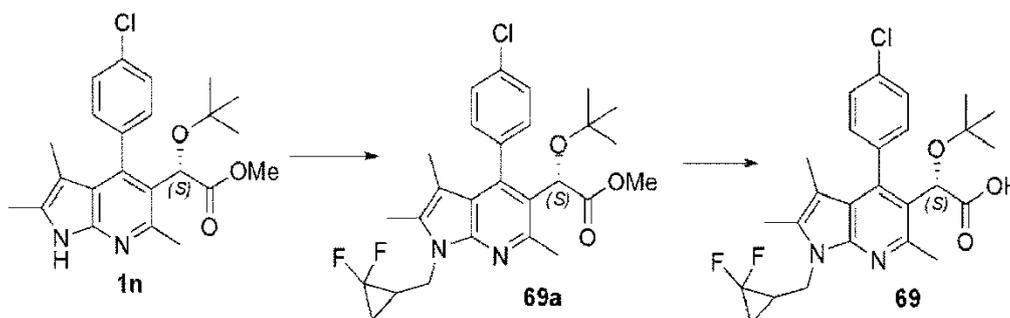
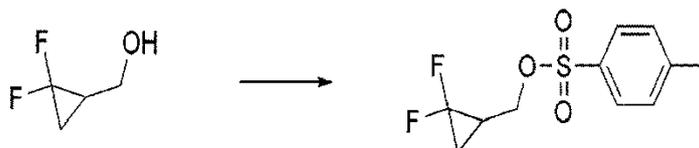
15 Se obtuvo un compuesto objetivo 68a (180 mg, 71,4 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 3-(bromometil)-2-fluoropiridina (183 mg, 0,962 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 7,06 (t, J=6Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (t, J=4,5Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 8,09 (m, 1H); MS (EI, m/e)=523 (M⁺).

Etapas 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (68)

25 Se obtuvo un compuesto objetivo puro 68 (122,7 mg, 73 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 68a (174 mg, 0,33 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,92 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,52 (m, 2H), 6,54-7,11 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,93-8,02 (m, 1H); MS (EI, m/e)=509 (M⁺).

Ejemplo 69: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (69)**Preparación de (2,2-difluorociclopropil)metil 4-metilbenzenosulfonato**

40 Después de disolver (2,2-difluorociclopropil)metanol (550 mg, 5 mmol) sintetizado de acuerdo con un procedimiento conocido (referencia: J. of Fluorine Chemistry, 2003, 119, 39-51) en diclorometano (50 mL) y de enfriar con agua helada, a ello se añadieron en orden, trietilamina (0,83 mL, 6 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0,97 g, 5 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas mientras que la temperatura se aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente. El material de reacción se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó y se purificó mediante el uso de cromatografía

45

en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano normal=1/6) para dar un compuesto objetivo (470 mg, 61 %) en un estado oleoso.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,16–1,21 (m, 1H), 1,19–1,56 (m, 1H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 4,09 (d, $J=7,92\text{Hz}$, 2H), 7,35 (d, $J=7,92\text{Hz}$, 2H), 7,80 (d, $J=8,04\text{Hz}$, 2H).

5

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (69a)

10

Se obtuvo un compuesto objetivo 69a (143 mg, 62 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (2,2-difluorociclopropil)metil 4-metilbencenosulfonato (253 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (s, 9H), 1,29–1,37 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 2,07–2,09 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,01–4,03 (m, 1H), 4,40–4,47 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,26–7,36 (m, 3H); MS (EI, m/e)=504 (M^+).

15

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (69)

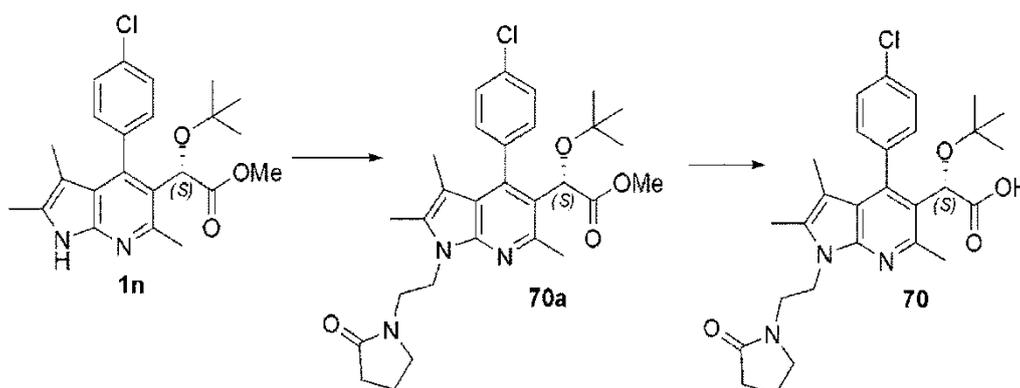
20

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 69 (40 mg, 46 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 69a (90 mg, 0,178 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 9H), 1,38–1,45 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 2,02–2,19 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,25–4,33 (m, 1H), 4,46–4,86 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,48–7,60 (m, 3H); MS (EI, m/e)=490 (M^+).

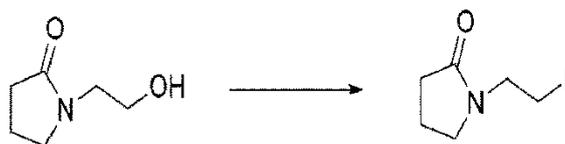
25

Ejemplo 70: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (70)



30

Preparación de 1-(2-yodoetil)pirrolidin-2-ona



35

Después de disolver 1-(2-hidroxiethyl)pirrolidin-2-ona (2,28 g, 17,7 mmol) en dimetilformamida (32 mL), a ello se añadieron trifenilfosfina (5,5 g, 21,24 mmol) e imidazol (1,43 g, 21,24 mmol), y la mezcla se agitó. A ello se añadió yodo (5 g, 19,47 mmol) en porciones durante 5 minutos a -20 °C, y el resultado se agitó durante 2 horas. Al material de reacción se añadió agua (30 mL), y el resultado se extrajo con éter dietílico (100 mLx2). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, éter dietílico/hexano normal=1/1) para dar un compuesto objetivo (2,14 mg, 51 %) en un estado líquido incoloro.

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,04–2,09 (m, 2H), 2,37–2,40 (m, 2H), 3,23–3,28 (m, 2H), 3,45–3,50 (m, 2H), 3,64–3,69 (m, 2H); MS (EI, m/e)=239 (M^+).

45

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (70a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 70a (60 mg, 24 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó 1-(2-yodoetil)pirrolidin-2-ona (230 mg, 0,964 mmol), preparado anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

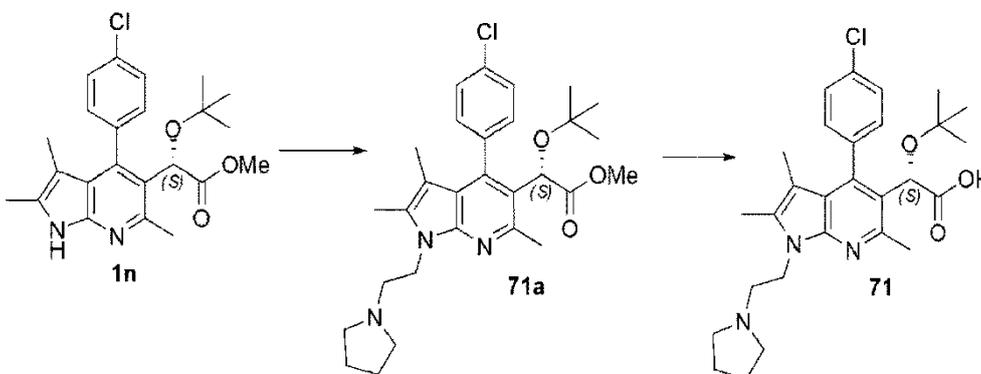
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,22 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,33 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 3,61 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,39 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,25 (t, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 7,43–7,39 (m, 3H); MS (EI, m/e) = 525 (M^+).

5 **Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (70)**

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 70 (64 mg, 92 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 70a (60 mg, 0,114 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 1,72–1,77 (m, 2H), 2,08 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,26–3,35 (m, 2H), 4,44–4,50 (m, 2H), 3,58 (t, $J=4,5\text{Hz}$, 2H), 4,44–4,50 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,25 (t, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 7,43–7,39 (m, 3H); MS (EI, m/e) = 511 (M^+).

15 **Ejemplo 71: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (71)**



20 **Preparación de sal de 1-(yodoetil)pirrolidina HI**



Se disolvieron en tetrahidrofurano (90 mL) trifenilfosfina (4,46 g, 17,7 mmol), imidazol (1,2 g, 17,7 mmol) y yodo (4,5 g, 17,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 minutos.

A ello se añadió lentamente 1-(pirrolidin-1-il)etanol (2,0 mL, 17,7 mmol), y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Los sólidos blancos producidos se filtraron, se combinaron, se lavaron suficientemente con acetato de etilo y se secaron para dar un compuesto objetivo (3,8 g, 61 %).

30 **Etapa 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (71a)**

Se obtuvo un compuesto objetivo 71a (97 mg, 39 %) al hacer reaccionar el compuesto 1n (200 mg, 0,482 mmol) de la misma manera que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó la sal ácida yódica 1-(2-yodoetil)pirrolidina (510 mg, 1,446 mmol), preparada anteriormente, en lugar de yodometilo, y la agitación se realizó durante 18 horas a 35 °C.

40 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,29–3,25 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,56–4,51 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,23–7,21 (m, 1H), 7,43–7,39 (m, 3H); MS (EI, m/e) = 511 (M^+).

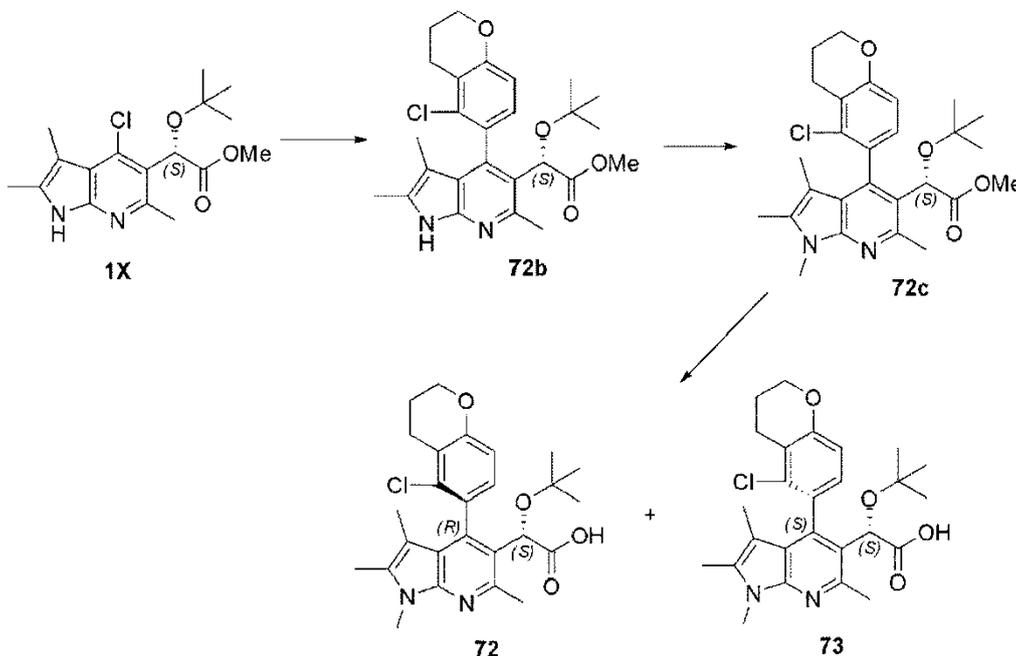
Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,6-trimetil-1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (71)

Se obtuvo un compuesto objetivo puro 71 (52 mg, 67 %) en sólidos blancos al hacer reaccionar el compuesto 71a (97 mg, 0,189 mmol) de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación.

45 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 1,93 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,94–3,02 (m, 6H), 4,37 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H), 4,97 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,16\text{ Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J=8,01\text{ Hz}$, 2H), 7,89 (d, $J=8,13\text{ Hz}$, 1H); MS (EI, m/e) = 497 (M^+).

50

Ejemplo 72 y 73: Ácido (S)-2-(Tert-butoxi)-2-((R)-4-(5-clorocroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (72) y ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S)-4-(5-clorocroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (73)



5

Etapas 1: Preparación de (2S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-clorocroman-6-il)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (72b)

Después de disolver el compuesto 1x (425 mg, 1,25 mmol) en dimetilformamida (6 mL), a ello se añadieron 2-(5-clorocroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (424 mg, 1,44 mmol), carbonato de potasio (520 mg, 3,76 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (290 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 18 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, y después el residuo se separó y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, hexano normal/acetato de etilo=3/1) para dar un compuesto objetivo 72b (318 mg, 54 %) como una mezcla de 2 isómeros. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 4,5H), 1,11 (s, 4,5H), 1,44 (s, 1,5H), 1,46 (s, 1,5H), 2,07 (t, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,57 (s, 1,5H), 3,64 (s, 1,5H), 3,66 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 5,11 (s, 0,5H), 5,12 (s, 0,5H), 6,7-6,8 (m, 1,26H), 7,22-7,25 (m, 0,67H), 7,26 (m, 0,5H), 8,24 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,40 (bs, 1H); MS (EI, m/e)=470 (M⁺).

20

Etapas 2: Preparación de (2S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-clorocroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (72c)

Después de disolver en diclorometano (10 mL) el compuesto 72b (317 mg, 0,673 mmol) preparado en la Etapa 1, a ello se añadieron hidróxido de potasio (111 mg, 1,68 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (34 mg), y a ello se añadió lentamente yodometilo (0,21 mL, 3,36 mmol) a temperatura ambiente. El material de reacción se agitó durante 18 horas a 30 °C, a ello se añadió agua de enfriamiento, y el resultado se ajustó a pH 5 a 6 mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se concentraron bajo presión reducida, y después el residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, hexano normal/acetato de etilo=6/1) para dar 72c (216 mg, 66 %) como una mezcla de 2 isómeros, y el compuesto se usó tal como está para la siguiente reacción. MS (EI, m/e)=484 (M⁺).

35

Etapas 3: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(5-clorocroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (72) y ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S)-4-(5-clorocroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (73)

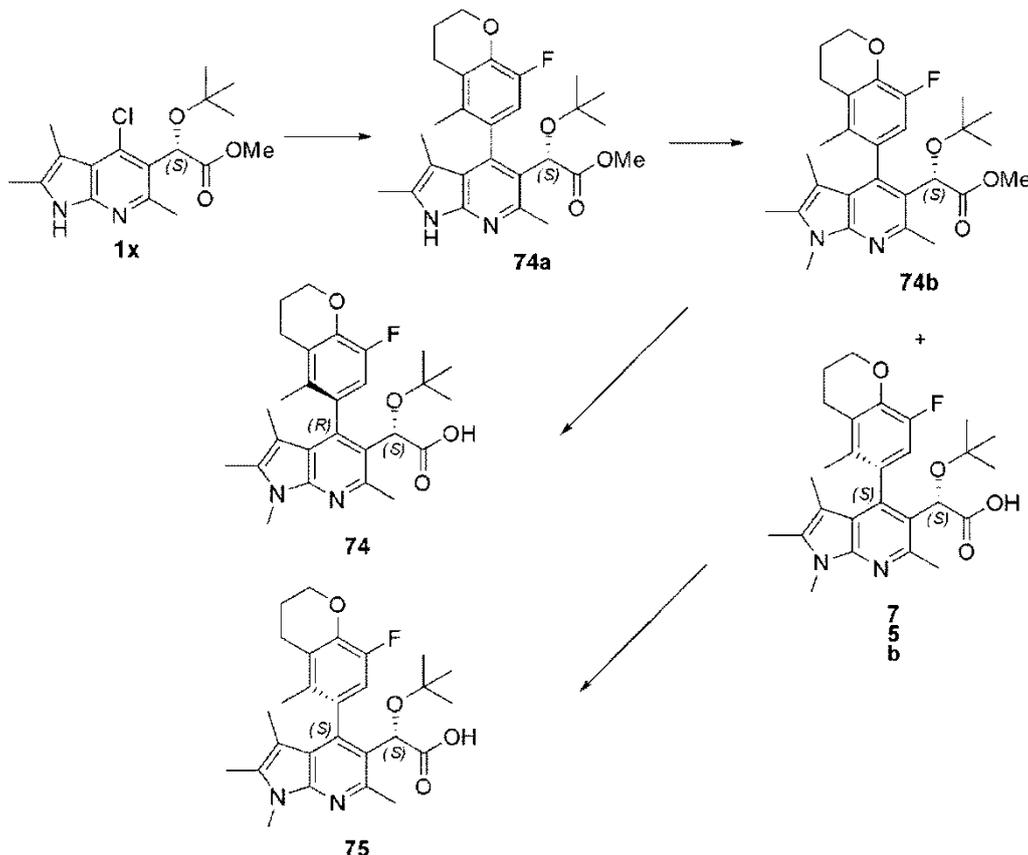
El compuesto, que se obtuvo al hacer reaccionar el compuesto 72c (216 mg, 0,445 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 de la misma manera que en la Etapa 2 del Ejemplo 36 mediante el uso de los mismos solventes y reactivos en la misma relación, se separó en 2 isómeros y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (efluente, cloruro de metileno/metanol=95/5) para dar por separado los compuestos 72 (58 mg, 29 %) con polaridad débil y 73 (68 mg, 34 %) con polaridad fuerte.

40

72: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,12 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 2,11–2,06 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,87–2,82 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,85–4,19 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,79 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6,96 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=470 (M^+),
 73: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 2,19–2,09 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,87–2,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,23–4,20 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,88 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=470 (M^+).

5

Ejemplo 74 y 75: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (74) y ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (75)



10

Etapas 1: Preparación de (S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (74a)

15 Después de disolver el compuesto 1x (425 mg, 1,25 mmol) en dimetilformamida (6 mL), a ello se añadieron 2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1,44 mmol), carbonato de potasio (520 mg, 3,76 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (290 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 18 horas. El material de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, y después el residuo se separó y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano normal/acetato de etilo=6/1) para dar un compuesto objetivo 74a (263 mg, 45 %) como una mezcla de 2 isómeros.
 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (s, 5,2H), 1,09 (s, 3,8H), 1,23 (s, 2H), 1,39 (s, 1,5H), 1,42 (s, 1,5H), 1,74 (s, 1,5H), 1,77 (s, 1,5H), 2,04 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,64 (s, 1,5H), 2,69 (s, 1,5H), 3,58 (s, 1,5H), 3,64 (s, 1,5H), 4,30 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,75 (d, $J=11,4\text{Hz}$, 0,5H), 7,06 (d, $J=10,7\text{Hz}$, 0,5H), 8,30 (bs, 1H); MS (EI, m/e)=468 (M^+).

25 **Etapas 2: Preparación de (2S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-((S)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (74b) y (2S)-metil 2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (75b)**

30 Después de disolver en diclorometano (9 mL) el compuesto 74a (260 mg, 0,555 mmol), preparado en la Etapa 1, a ello se añadieron hidróxido de potasio (91 mg, 1,38 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (28 mg), y a ello se añadió lentamente yodometilo (0,17 mL, 2,77 mmol) a temperatura ambiente. El material de reacción se agitó durante 18 horas a 30 °C, a ello se añadió agua de enfriamiento, y el resultado se ajustó a pH 5 a 6 mediante el uso de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Después de separar la capa orgánica y de extraer la capa acuosa una vez con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo de los 2 isómeros se separó y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano
 35

normal/acetato de etilo=6/1) para dar por separado un isómero 74b (112 mg, 43 %) con polaridad fuerte y un isómero 75b (80 mg, 30 %) con polaridad débil.

74b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,11–2,15 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,65–2,67 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,27–4,30 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=482 (M^+)

75b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 2,16–2,13 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,73–2,69 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,31–4,29 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 6,76 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=482 (M^+)

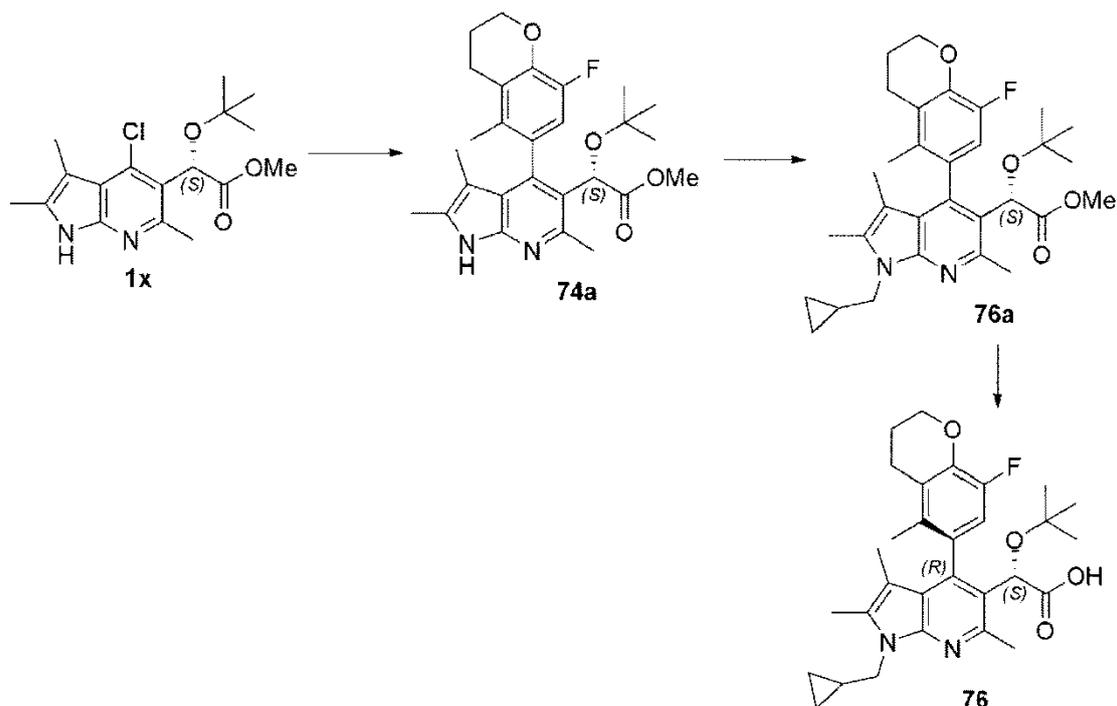
Etapa 3: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (74) y ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-1,2,3,6-tetrametil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (75)

El isómero (S) 74b (80 mg, 0,166 mmol) y el isómero (R) 75b (112 mg, 0,232 mmol) se hidrolizaron de la misma manera que en la Etapa 3 de los Ejemplos 70 y 71 para dar por separado los compuestos objetivo isómero (S) 74 (59 mg, 76 %) e isómero (R) 75 (91 mg, 84 %).

74: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,02–1,98 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,60–2,58 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,14–4,11 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,98 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=468 (M^+).

75: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,12 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,15–2,12 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,27–4,24 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,72 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=468 (M^+)

Ejemplo 76: Ácido (S)-2-(Terc-butoxi)-2-((R)-1-(ciclopropilmetil)-4-((R)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (76)



Etapa 1: Preparación de metil (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(ciclopropilmetil)-4-((R)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetato (76a)

Se obtuvo un compuesto objetivo 76a con un rendimiento del 65 % mediante el uso de los mismos procedimientos de la Etapa 1 y de la Etapa 2 de los Ejemplos 74 y 75, excepto que, en la Etapa 2 se usó yoduro de ciclopropilo en lugar de yodometilo. La sustancia obtenida era un isómero (R), y se ignoró un isómero (S) ya que se produjo en una cantidad muy pequeña.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,46–0,51 (m, 4H), 1,15 (s, 9H), 1,22 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 6,77 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); MS (EI, m/e)=522 (M^+).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-((R)-1-(ciclopropilmetil)-4-((R)-8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2,3,6-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acético (76)

El compuesto metil éster del isómero (R) 76a (68 mg, 0,13 mmol) se hidrolizó de la misma manera que en la Etapa 3 de los Ejemplos 72 y 73 para dar un compuesto objetivo 76 (54 mg, 82 %).

ES 2 760 981 T3

Núm. del Compuesto de los Ejemplos	VIH-1 de Tipo Silvestre (IIIB) en Células MT-4		Núm. del Compuesto de los Ejemplos	VIH-1 de Tipo Silvestre (IIIB) en Células MT-4	
	EC ₆₀ (nM) *	CC ₆₀ (µM)**		EC ₆₀ (nM) *	CC ₆₀ (µM)**
4	33	18	43	28,17	17,74
5	692	17	44	29,1	18,06
6	154	9,74	45	22,87	19,33
7	-	-	46	24,9	20,89
8	147	12,8	47	1,67	16,64
9	134	18,04	48	27,7	14,22
10	671	>203	49	144,9	15,3
11	103	15,19	50	144,8	10,32
12	26,4	56,14	51	39,1	96,68
13	144	85,91	52	20,6	34,33
14	125	36,6	53	15,0	53,33
15	29,3	20,7	54	5,82	18,82
16	16	>219	55	5,48	64,73
17	107	17,57	56	9,75	24,56
18	153	17,32	57	2040	>217,9
19	5510	>179	58	4600	18,59
20	29,6	18,77	59	5,8	5,3
21	79	24,51	60	6,2	18,23
22	341	114,47	61	26,94	9,43
23	6,39	25,49	62	26,16	15,34
24	19,1	75,04	63	9,0	38,3
25	399	108	64	<683	48,57
26	6,27	55,84	65	90,46	70,86
27	>99000	29	66	14,5	14,55
28	31,0	20,4	67	7,65	13,65
29	>100000	100	68	5,49	17,14
30	5,29	30,86	69	26,5	17,55
31	286	86,73	70	25,3	49,2
32	6,53	23,48	71	124	73,54
33	1120	25,5	82	3,4	16,18
34 (comp.)	222	78	73	6,16	25,1
35	111	14,86	74	5,33	23,92
36	7,72	24,49	75	116	37,22
37	692	17	76	6,68	13,94
38	26,9	40,34	77	4,66	38,86
39	116,4	78,47			
Raltegravir	4,05	95	Raltegravir	4,05	95
AZT	1,50	6,93	AZT	1,50	6,36

*EC₆₀: concentración a la cual la infección por VIH-1 se suprime en un 50 %

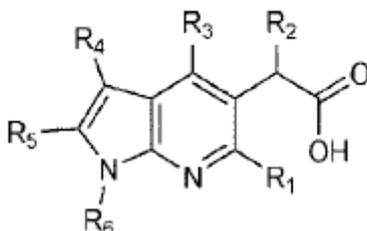
**CC₆₀: concentración al 50 % de daño celular con respecto a las células MT-4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química I, un racemato o un estereoisómero del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:

5

[Fórmula Química I]



en el que, en la fórmula,

R₁ es metilo;

R₂ es terc-butoxi;

10 R₃ es fenilo o cromanilo, en la que el fenilo o cromanilo es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en, F, Cl, CN, hidroxilo, metilo y metoxi;

R₄ y R₅ son todos metilo;

R₆ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, propinilo, alilo o $-(CH_2)_n-R_7$;

15 R₇ es F; hidroxilo; ciano trifluorometilo; dimetilaminocarbonilo; dimetilamino; COOH; cicloalquilo de C₃₋₆ no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, ciano e hidroxilo; fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, ciano y metoxi;

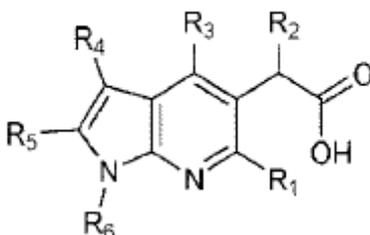
piridinilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxi; pirimidinilo; pirazinilo; dioxoisoindolinilo; oxazolilo; furanilo; tiofenilo; pirrolidinilo; 2-oxopirrolidinilo;

pirazolilo; o tiazolilo; y

20 n es un entero de 1 a 3.

2. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química I, un racemato o un estereoisómero del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,

[Fórmula Química I]



25

en el que, en la fórmula,

R₁ es metilo;

R₂ es terc-butoxi;

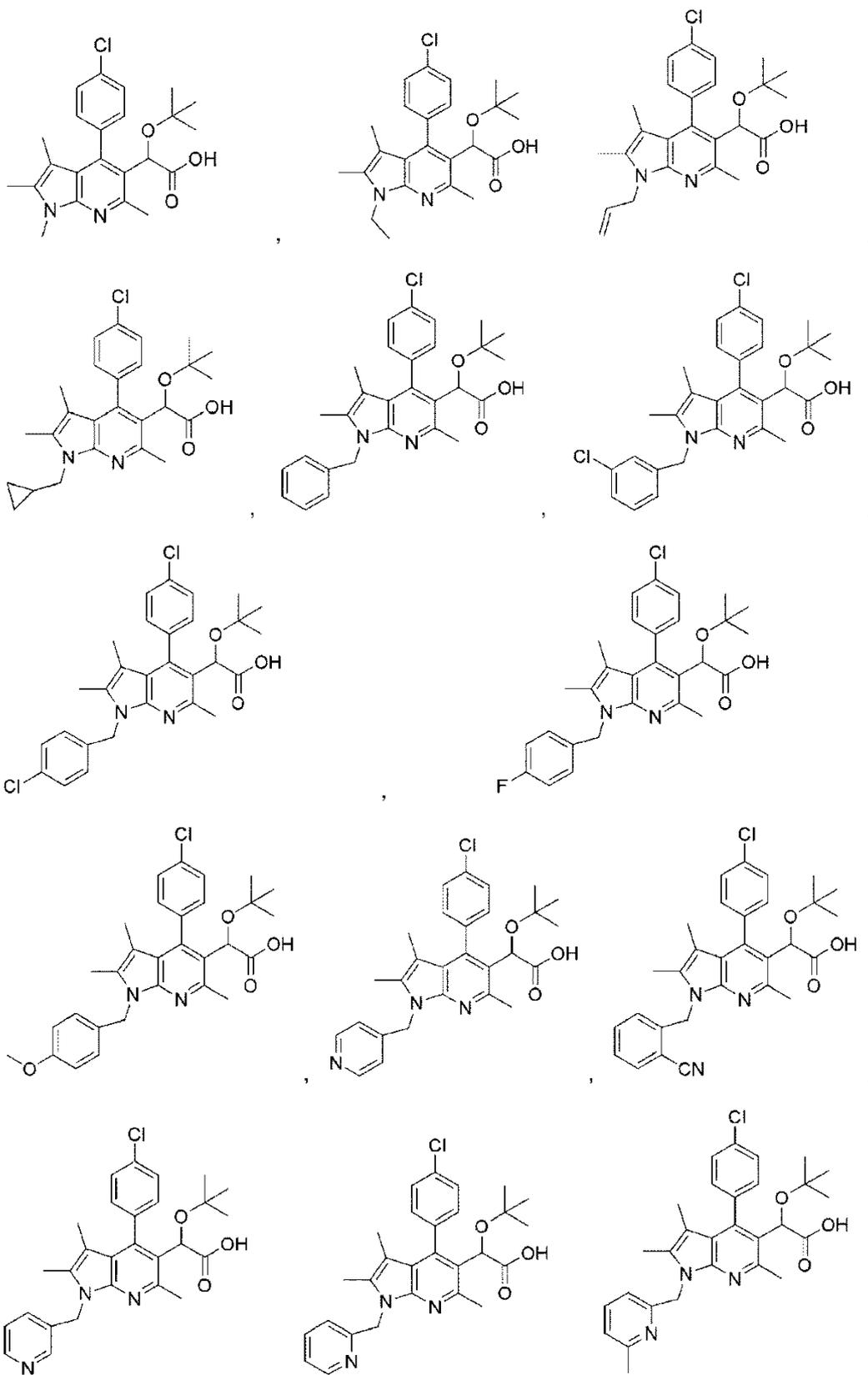
30 R₃ es fenilo o cromanilo, en el que el fenilo o cromanilo son no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, CN, hidroxilo, metilo y metoxi;

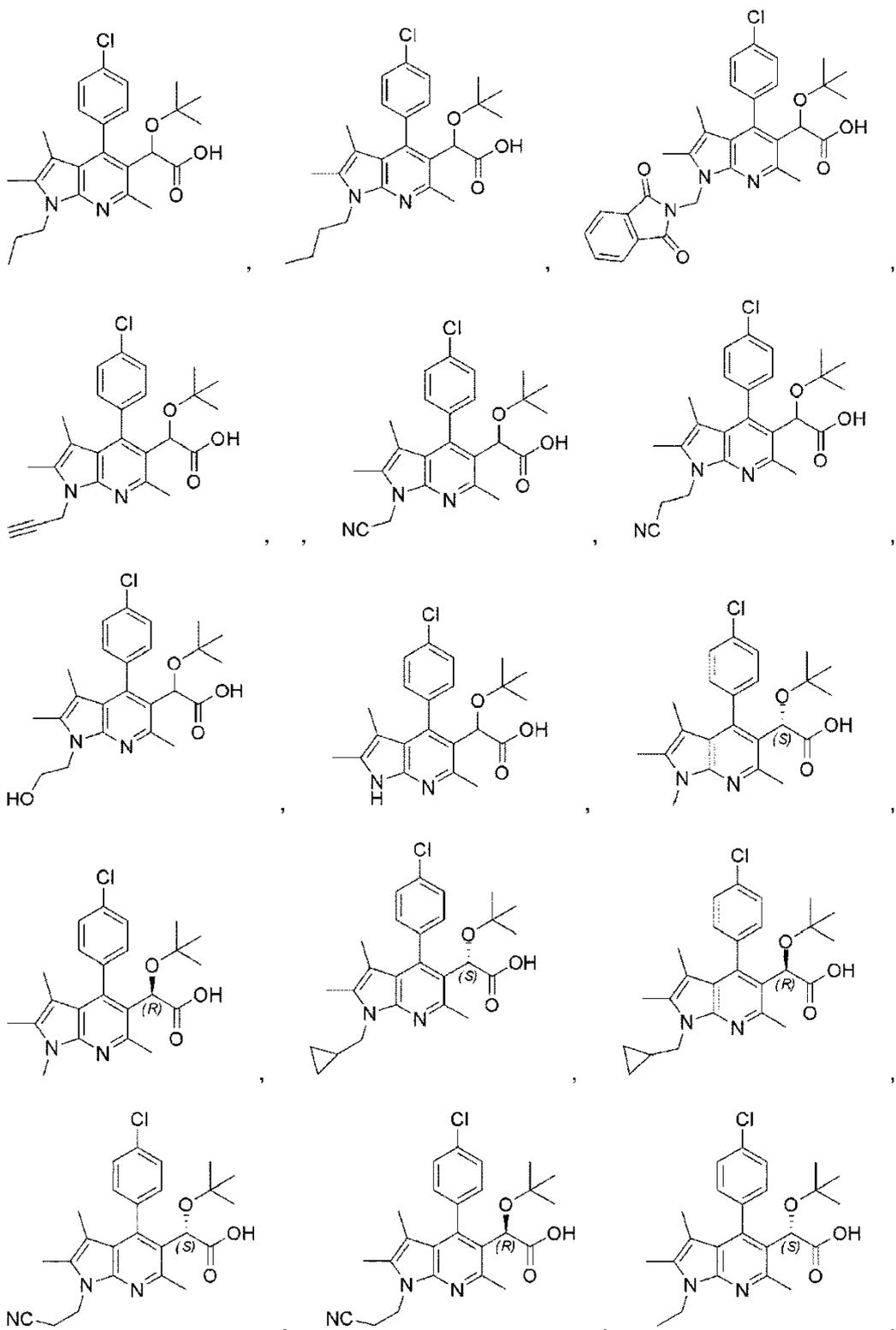
R₄ y R₅ son todos metilo; y

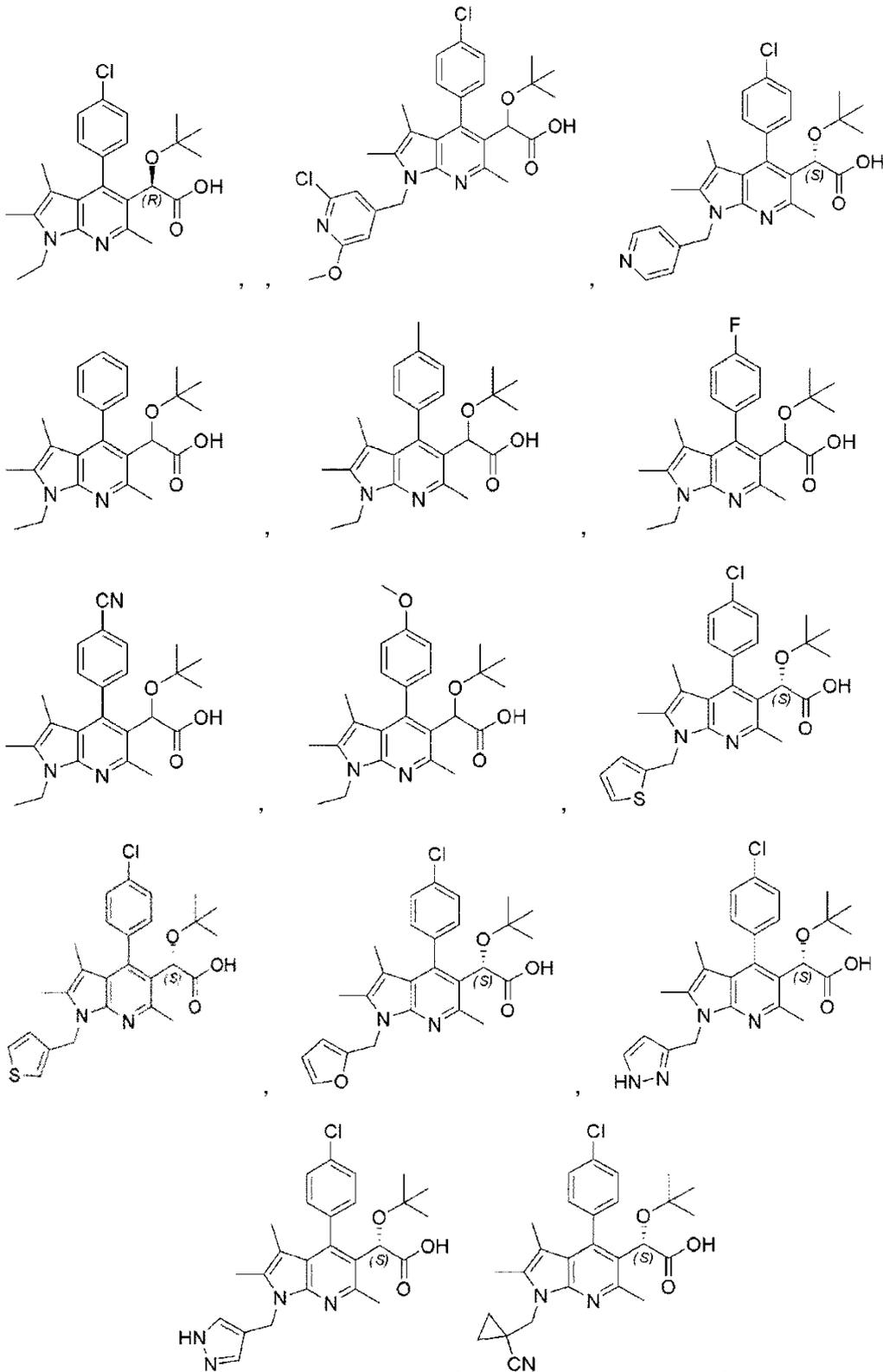
R₆ es isopropilo, isobutilo o isopentilo.

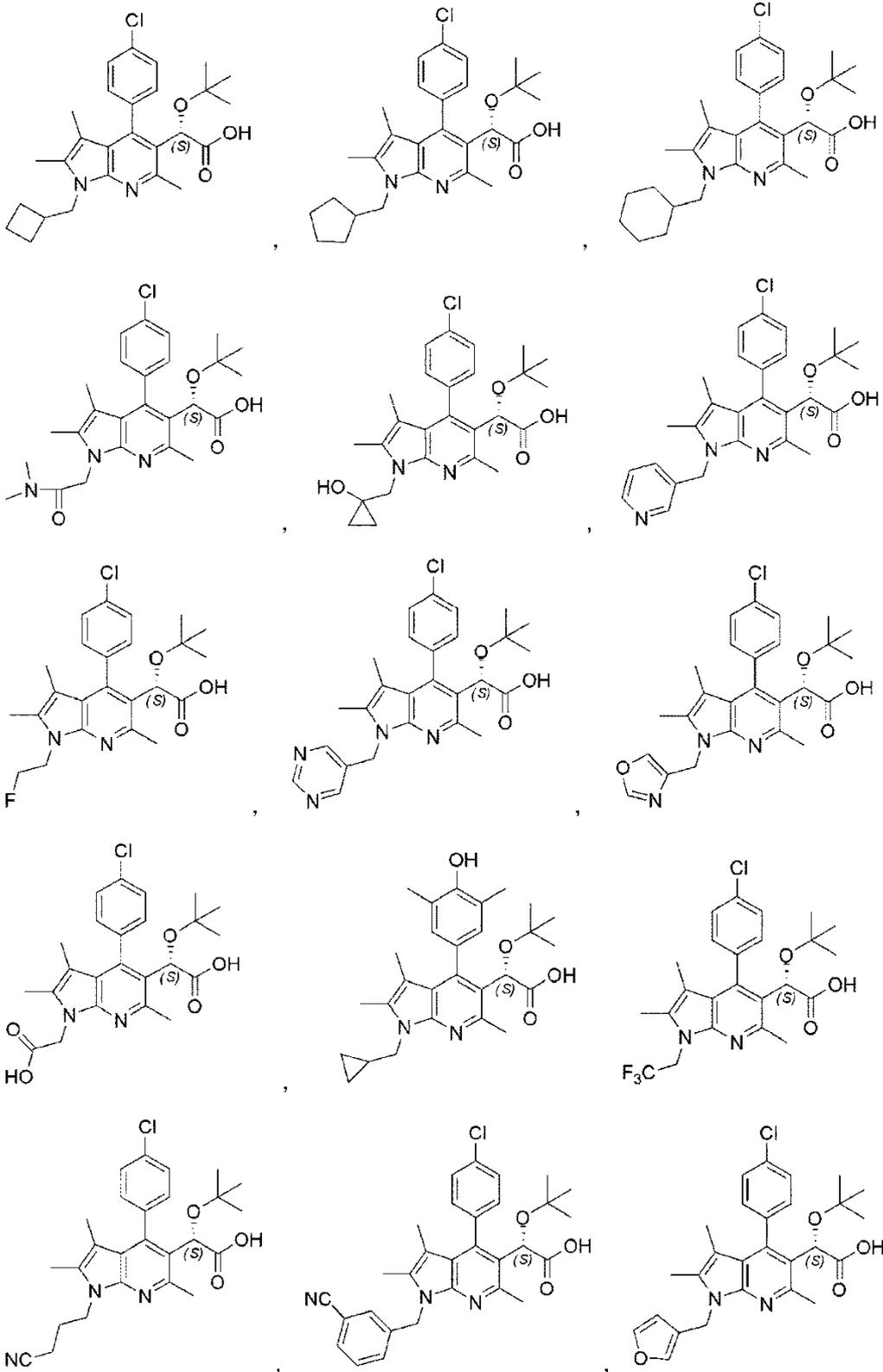
3. El compuesto, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo de conformidad con la reivindicación 1, en la que el compuesto representado por la Fórmula Química I es cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:

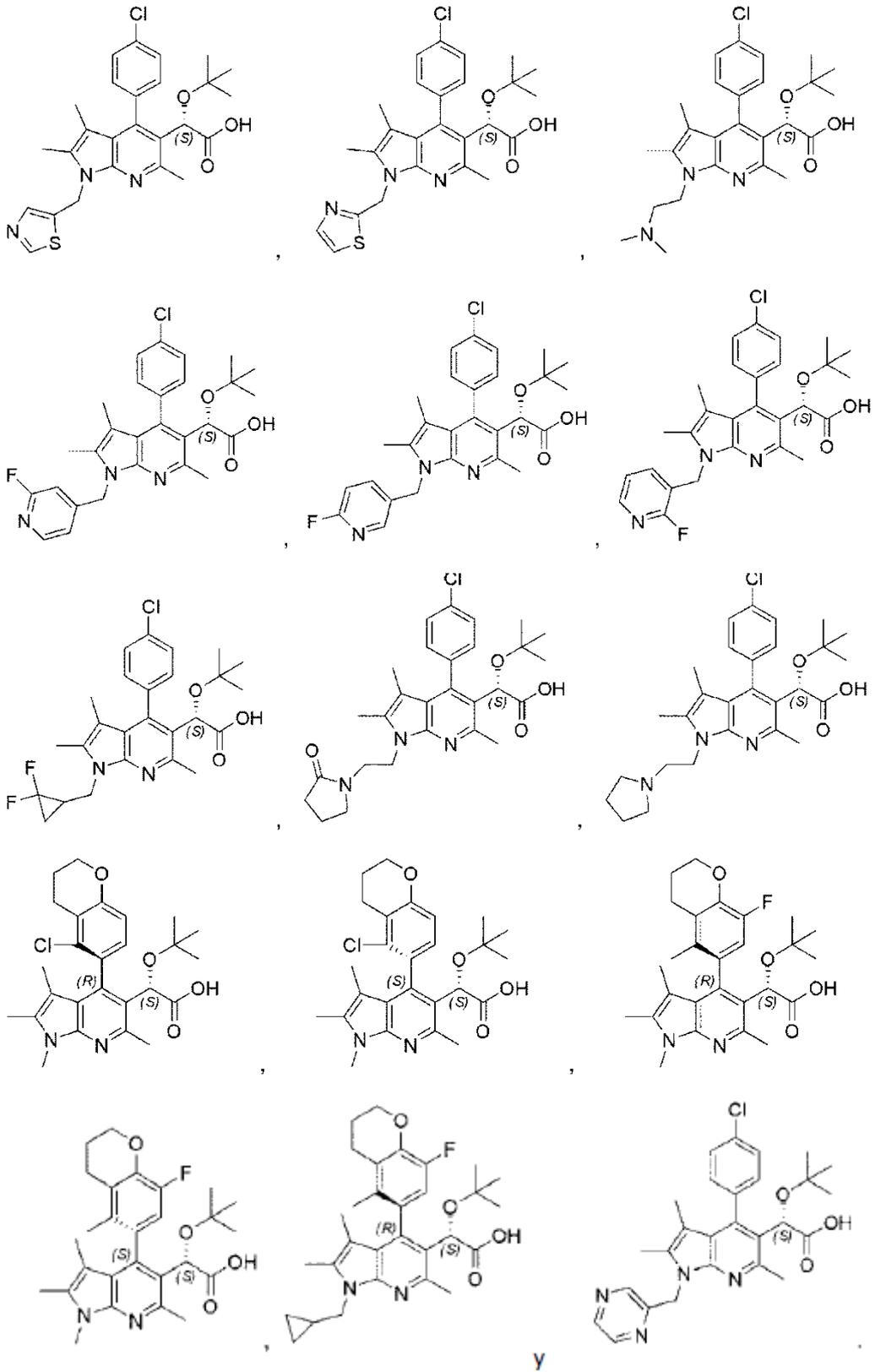
35







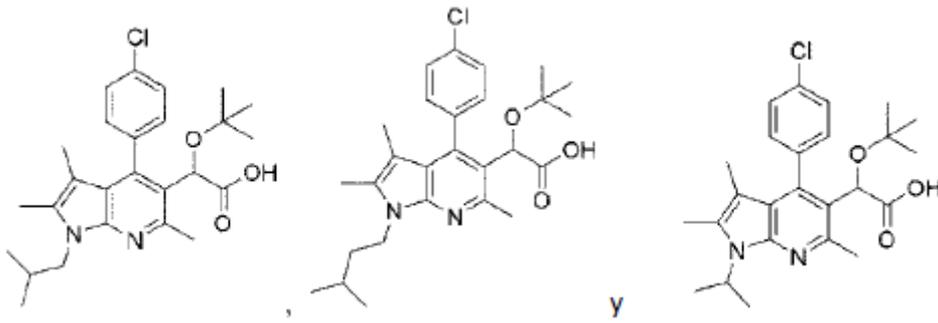




y

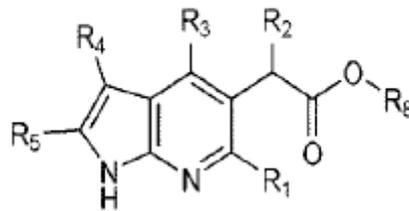
10

4. El compuesto, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo de conformidad con la reivindicación 2, en la que el compuesto representado por la Fórmula Química I es cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:



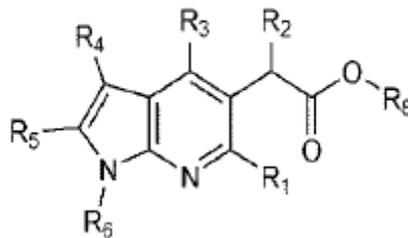
5. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química II o IV:

[Fórmula Química II]



5

[Fórmula Química IV]



en el que, en la fórmula,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n son los mismos que los definidos en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y R₈ es alquilo de C₁₋₆.

10

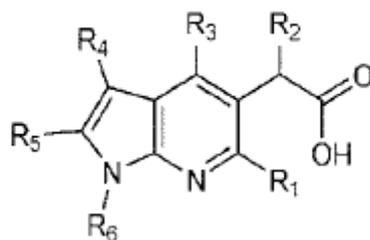
6. Un procedimiento de preparación de un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula Química I, que comprende las etapas de:

preparar un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química IV al hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química II con un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química III (Etapa 1); e

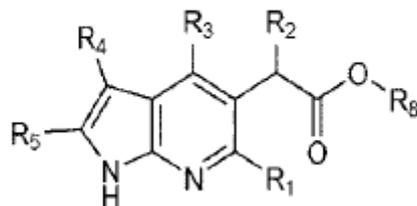
hidrolizar el compuesto representado por la Fórmula Química IV (Etapa 2),

15

[Fórmula Química I]



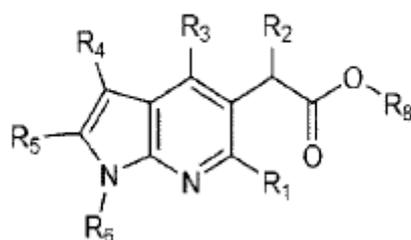
[Fórmula Química II]



[Fórmula química III]

R₆-X

[Fórmula Química IV]



5

en el que, en la fórmula,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n son los mismos que los definidos en la reivindicación 1 o 2;

R₈ es alquilo de C₁₋₆; y

X es halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo.

10

7. Una composición antiviral que comprende el compuesto representado por la Fórmula Química I, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la Fórmula Química I, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

20

9. El compuesto representado por la Fórmula Química I, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección por virus.

25

10. El compuesto representado por la Fórmula Química I, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

30

11. El compuesto, el racemato o el estereoisómero del mismo, o la sal aceptable farmacéuticamente del mismo, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para usar como un medicamento.