

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 794**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/18** (2006.01)

**A61K 31/4748** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/US2015/034569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191403**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15729057 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3154973**

54 Título: **Compuestos tricíclicos como ligandos del receptor de alfa-7 nicotínico de acetilcolina**

30 Prioridad:

**13.06.2014 US 201462011635 P**

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

**07.05.2018**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**MCDONALD, IVAR M.;  
ZUSI, F. CHRISTOPHER y  
OLSON, RICHARD E.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 666 794 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos como ligandos del receptor de alfa-7 nicotínico de acetilcolina

## 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º de Serie 62/011.635, presentada el 13 de junio de 2014.

## 10 Antecedentes de la invención

La descripción generalmente se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, así como a composiciones y métodos de uso de los compuestos. Los compuestos son ligandos, agonistas y agonistas parciales para el receptor  $\alpha 7$  nicotínico y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos afectivos y neurodegenerativos.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta aproximadamente al 1 % de la población. Su curso progresivo produce un deterioro importante del funcionamiento mental y social y, a menudo, conduce al desarrollo de otras patologías. La susceptibilidad a menudo se da en familias, tanto con factores genéticos como ambientales que se consideran importantes. Los costes directos e indirectos de la enfermedad se estiman en decenas de billones de dólares anuales solamente en Estados Unidos.

Los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo elevado de suicidio (aproximadamente un 10 % de riesgo de por vida). Tienen un aumento de 2,5 veces en la mortalidad por todas las causas, lo que da como resultado una esperanza de vida un 20 % más baja. La aparición de la enfermedad puede dar lugar a una cascada de factores de estilo de vida no saludables y conductas que elevan el riesgo de diversas afecciones y, en consecuencia, el riesgo de muerte.

La aparición de la esquizofrenia se produce con mayor frecuencia en la adolescencia tardía o en la adultez temprana, y los episodios se repiten a lo largo de toda la vida. La enfermedad se caracteriza por la expresión de tres dominios de síntomas distintos: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas psicóticos o positivos incluyen delirios, alucinaciones, trastorno del pensamiento y paranoia. Los síntomas negativos incluyen afecto negativo, aislamiento social y anhedonia. La disfunción cognitiva incluye déficits en la atención, la memoria de trabajo y la función ejecutiva. La fisiopatología de la esquizofrenia no se entiende bien, sin embargo, la mayoría de los expertos creen que es un trastorno multifactorial en el que los factores biológicos, genéticos y ambientales desempeñan un papel. La mayoría de las terapias actuales se dirigen al sistema dopaminérgico y han dado como resultado la sugerencia de que un exceso de neurotransmisión dopaminérgica subyace al menos en algunos aspectos de la esquizofrenia. Esta teoría recibió más apoyo de los hallazgos de que los fármacos que aumentan los niveles de dopamina causan psicosis similares a los síntomas positivos de la enfermedad. Además, el análisis post-mortem de cerebros de pacientes esquizofrénicos indica un aumento en el número de receptores de dopamina D2. Aunque en la última década se han introducido agentes antipsicóticos más nuevos, conocidos como antipsicóticos atípicos, que son activos en varios receptores de neurotransmisores adicionales, estos agentes todavía comparten la eficacia contra el receptor de dopamina D2. Todos los agentes actualmente utilizados también tienen limitaciones importantes. Aunque los síntomas positivos generalmente se reducen en la mayoría de los pacientes, estos fármacos hacen poco para aliviar los síntomas negativos y los déficits cognitivos que son comunes y, a menudo, más debilitantes. Además, los agentes antipsicóticos tienen una serie de efectos secundarios no deseados y limitantes.

La nicotina es uno de los pocos agentes que tiene un efecto positivo sobre la función cognitiva. Muchos esquizofrénicos fuman; la tasa en los pacientes es de 2 a 4 veces mayor que la de la población general, y hasta el 90 % de los esquizofrénicos que han sido institucionalizados fuma. Este hábito de fumar se ha caracterizado como una forma de automedicación.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son canales iónicos pentaméricos regulados por ligando que se expresan ampliamente a través del sistema nervioso central y periférico. Estos canales son canales de calcio de desensibilización rápida que, cuando están abiertos, aumentan la concentración intracelular del ión  $Ca^{++}$ . Aunque hay 12 receptores individuales, los receptores nicotínicos más abundantes en el cerebro son  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 7$ . El complejo  $\alpha 4\beta 2$  ha sido identificado como el sitio de nicotina de "alta afinidad". El receptor  $\alpha$ -pentamérico  $\alpha 7$  se une selectivamente al producto natural,  $\alpha$ -bungarotoxina, que ha permitido su localización y medición de forma relativamente fácil. El receptor  $\alpha 7$  se expresa principalmente en la corteza, el hipocampo y las regiones límbicas subcorticales y comúnmente se produce de forma presináptica. La localización de nAChR  $\alpha 7$  en áreas implicadas en el aprendizaje y la memoria ha conducido a estudios que utilizan tanto ratones knockout como manipulación farmacológica. Está involucrada en el control sensorial, la memoria y la plasticidad neuronal. Los agonistas de alfa-7 han demostrado que aumentan la liberación de neurotransmisores en roedores, incluyendo dopamina, serotonina, glutamato y GABA. Se ha demostrado que los compuestos que se unen selectivamente al receptor  $\alpha 7$ , tales como agonistas de  $\alpha 7$  y agonistas parciales, mejoran las funciones de aprendizaje y memoria en animales normales y

ancianos, los déficits de memoria inducidos por escopolamina inversa, déficits inversos en la cognición inducidos por antagonistas de NMDA, déficits inversos de regulación inducida farmacológicamente, por ejemplo, interrupción de regulación inducida por anfetaminas, y poseen algunas propiedades ansiolíticas. Se espera que los agonistas  $\alpha 7$  de la presente invención sean útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo, que da como resultado la pérdida general de las funciones cognitivas. La incidencia aumenta con la edad, en la medida en que se estima que entre el 25 % y el 50 % de todas las personas mayores de 85 padecen algún grado de demencia. Un diagnóstico de Alzheimer implica que la esperanza de vida restante se reduce a la mitad, en comparación con los adultos normales.

Los signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer son deterioro cognitivo progresivo, capacidad reducida para realizar las actividades de la vida diaria y síntomas neuropsiquiátricos o cambios de comportamiento. En las etapas avanzadas de la enfermedad, el deterioro de la musculatura y la movilidad pueden llevar a la incapacidad de alimentarse y, finalmente, a que el paciente quede postrado en la cama. El lenguaje se vuelve gravemente desorganizado y después se pierde del todo. Los pacientes no pueden realizar ni siquiera tareas simples de forma independiente y requieren una supervisión constante. El coste de la atención institucional representa casi el 70 % del coste de la enfermedad. Por lo tanto, son muy necesarias las terapias que aumentan la función cognitiva y retrasan la institucionalización.

Se ha demostrado en varios estudios que la enfermedad de Alzheimer va acompañada de una reducción en los receptores nicotínicos en la corteza y el hipocampo. Se ha informado que las inyecciones de nicotina o los parches cutáneos de nicotina mejoran significativamente la atención, la memoria y el aprendizaje en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Si bien hay una pérdida progresiva de receptores nicotínicos durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, las neuronas  $\alpha 7$  se salvan relativamente, en comparación con los receptores  $\alpha 4$  más abundantes. Recientemente, se ha demostrado que la administración de agonistas de  $\alpha 7$  nicotínicos selectivos aumenta el funcionamiento cognitivo en pacientes con Alzheimer cuando se administran hasta 8 semanas. Estos datos clínicos son consistentes con los datos preclínicos que muestran que los agonistas de  $\alpha 7$  y agonistas parciales mejoran las funciones de aprendizaje y memoria en animales normales y ancianos, y los déficits inversos de memoria inducidos por escopolamina. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que el péptido amiloide A $\beta$ 42 se une al receptor nicotínico  $\alpha 7$  (Wang et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:5626-5632; *J. Neurochem.* 2000, 75:1155-1161). Esta asociación puede facilitar la agregación de A $\beta$ 42, que se cree que es importante en los efectos tóxicos de A $\beta$ 42, y también puede causar la desregulación de la señalización a través de receptores nicotínicos  $\alpha 7$ . La delección del gen del receptor  $\alpha 7$  mejora los déficits cognitivos y la patología sináptica en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer (Dziewczapolski et al., *J. Neuroscience*, 2009, págs. 8805-8815). Los compuestos de la presente invención pueden alterar la interacción de los receptores A $\beta$ 42 y  $\alpha 7$ . El tratamiento con agonistas de  $\alpha 7$  y agonistas parciales puede representar un enfoque para la modificación de la enfermedad de Alzheimer. Los receptores alfa-7 también pueden mediar procesos inflamatorios en afecciones neurodegenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer (Conejero-Goldberg et al., *Neurosci. and Biobehav. Rev.*, 2008, 32, págs. 693-706). Los agonistas de  $\alpha 7$  y agonistas parciales de la presente invención pueden ser útiles para reducir la inflamación en enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tal como la enfermedad de Alzheimer.

También se ha demostrado que el receptor  $\alpha 7$  está involucrado en la reducción de la inflamación a través del nervio vago. Además, el receptor  $\alpha 7$  se expresa en sinoviocitos de pacientes con AR y OA, y se ha demostrado que los agonistas de  $\alpha 7$  inhiben la cascada proinflamatoria que se produce en la articulación reumatoide (Waldberger et al., *Arthritis and Rheumatism*, vol. 58, págs. 3439-3449). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

Los receptores nicotínicos que contienen la subunidad  $\alpha 7$  están presentes en los mastocitos de la mucosa que se sabe que están implicados en la hipersensibilidad gastrointestinal (Kageyama-Yahara et al., *Biochem and Biophys. Research Commun.*, 2008, v. 377, págs. 321-325). El agonista de  $\alpha 7$  GTS-21 inhibe la desgranulación inducida por antígeno de los mastocitos de la mucosa, lo que sugiere que los agonistas de  $\alpha 7$  pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones intestinales hipersensibles tal como colitis ulcerosa.

En un informe reciente (Marrero et al., *JPET Fast Forward*, 28 de septiembre de 2009, DOI: 10.1124/jpet.109.154633), se demostró que un agonista de  $\alpha 7$  disminuye el aumento de peso y la ingesta de alimentos y reduce los niveles plasmáticos elevados de triglicéridos, glucosa, hemoglobina glucosilada y TNFa en un modelo de ratón de diabetes tipo II (ratones db/db que tienen déficit en los receptores de leptina). Los agonistas de  $\alpha 7$  y los agonistas parciales de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes.

Las siguientes referencias proporcionan revisiones generales del sistema del receptor nicotínico y los receptores y ligandos  $\alpha 7$ : Picciotto y Zoli, *J. Neurobio.* (2002) 53:641-655; Brening, et al, *Ann. Reports in Med. Chem.* (2005) 40:3-16; Dani y Bertrand, *Ann. Rev. Harm. Tox.* (2007) 47:699-729; Olincy y Stevens, *Biochem. Pharmacol.* (2007) 74:1192-1201; Broad, et al, *Drugs Future* (2007) 32 (2):161-70; de Jonge y Ulloa, *Brit. J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929; Romanelli, et al, *ChemMedChem* (2007) 2(6):746-767; Lightfoot et al., *Progress in Medicinal Chemistry* (2008),

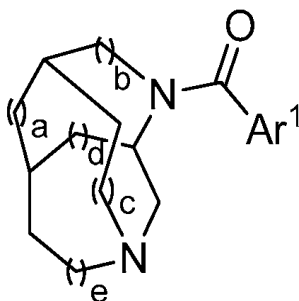
v 46, págs. 131-171; Concotta et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* (2008), v 9, págs. 47-56; Leiser et al., *Pharmacol. and Therapeutics* (2009), doi:10.1016/j.pharmthera.2009.03.009).

5 El documento WO2007/093601 describe derivados de arilo diazabíclicos útiles como moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina. La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son ligandos para el receptor  $\alpha 7$  nicotínico, y pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos afectivos y neurodegenerativos. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad diana, solubilidad, perfiles de seguridad, o biodisponibilidad.

### Descripción de la invención

15 La invención incluye los compuestos de fórmula I, incluyendo la e Ib, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones y métodos de tratamiento que usan estos compuestos. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central:

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero del mismo,



I

20

donde:

25  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftalenilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolanilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, tienopirazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolotriazinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, y naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, y  $Ar^2$ ;

30

$Ar^2$  es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; y

35

a es 0, b es 1, c es 0, d es 0, y e es 1; o

a es 0, b es 1, c es 1, d es 0, y e es 1; o

40

a es 1, b es 0, c es 0, d es 1, y e es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde:

45  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftalenilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolanilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, tienopirazinilo, pirrolopiridinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y naftiridinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, y  $Ar^2$ ; y

50

$Ar^2$  es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde:

5  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazinilo, triazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftalenilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolanilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, tienopirazinilo, pirrolopiridinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y naftiridinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, y  $Ar^2$ ; y

10  $Ar^2$  es fenilo sustituido con 0-1 halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde a es 0, b es 1, c es 0, d es 0, y e es 1.

15

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde a es 0, b es 1, c es 1, d es 0, y e es 1.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde a es 1, b es 0, c es 0, d es 1, y e es 0.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde  $Ar^1$  es indazolilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Para un compuesto de fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluyendo  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , a, b, c, d, y e, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

30 A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción de hidrocarburo. "Ariilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema anular condensado bicíclico en el que uno o ambos anillos son un grupo fenilo. Los sistemas anulares condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo fusionado a un anillo aromático (por ejemplo, naftilo) o no aromático (por ejemplo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo) carbocíclico de cuatro a seis miembros. "Heteroarilo" significa un sistema anular aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los términos parentéticos y multiparentéticos están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.

45 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tal, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden fabricar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina, y cinc.

55 Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos que incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los métodos para fabricar y separar estereoisómeros se conocen en la técnica.

60 Se pretende que la invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen  $^{13}C$  y  $^{14}C$ . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades

65

biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

#### Métodos de síntesis

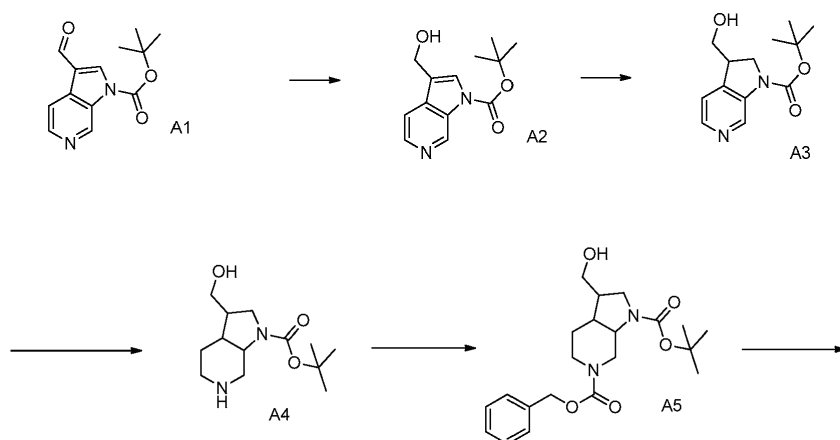
- 5 Los compuestos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos a continuación y que incluyen variaciones dentro de la experiencia de la técnica. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Se pueden preparar otros reactivos e intermedios mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, los sustituyentes "R" numerados) usados para describir la síntesis de los compuestos están destinados solo a ilustrar cómo fabricar los compuestos y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes métodos son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

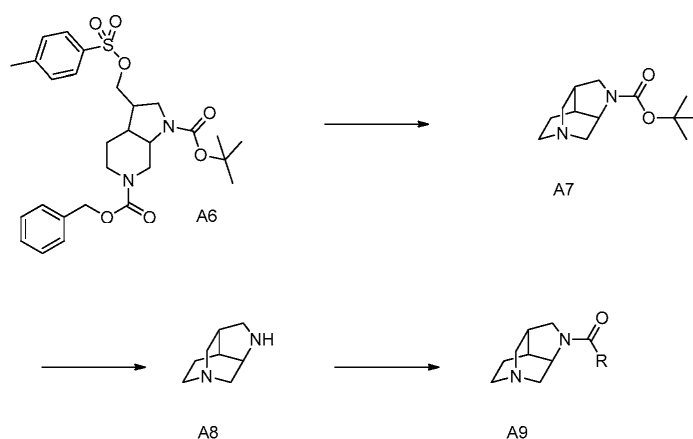
- 15 Algunos de los compuestos pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos.

- 20 Las abreviaturas usadas en los esquemas generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como se indica a continuación: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para t-butoxicarbonilo, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente; "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminatetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

- 30 Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HREM" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Esquema 1.

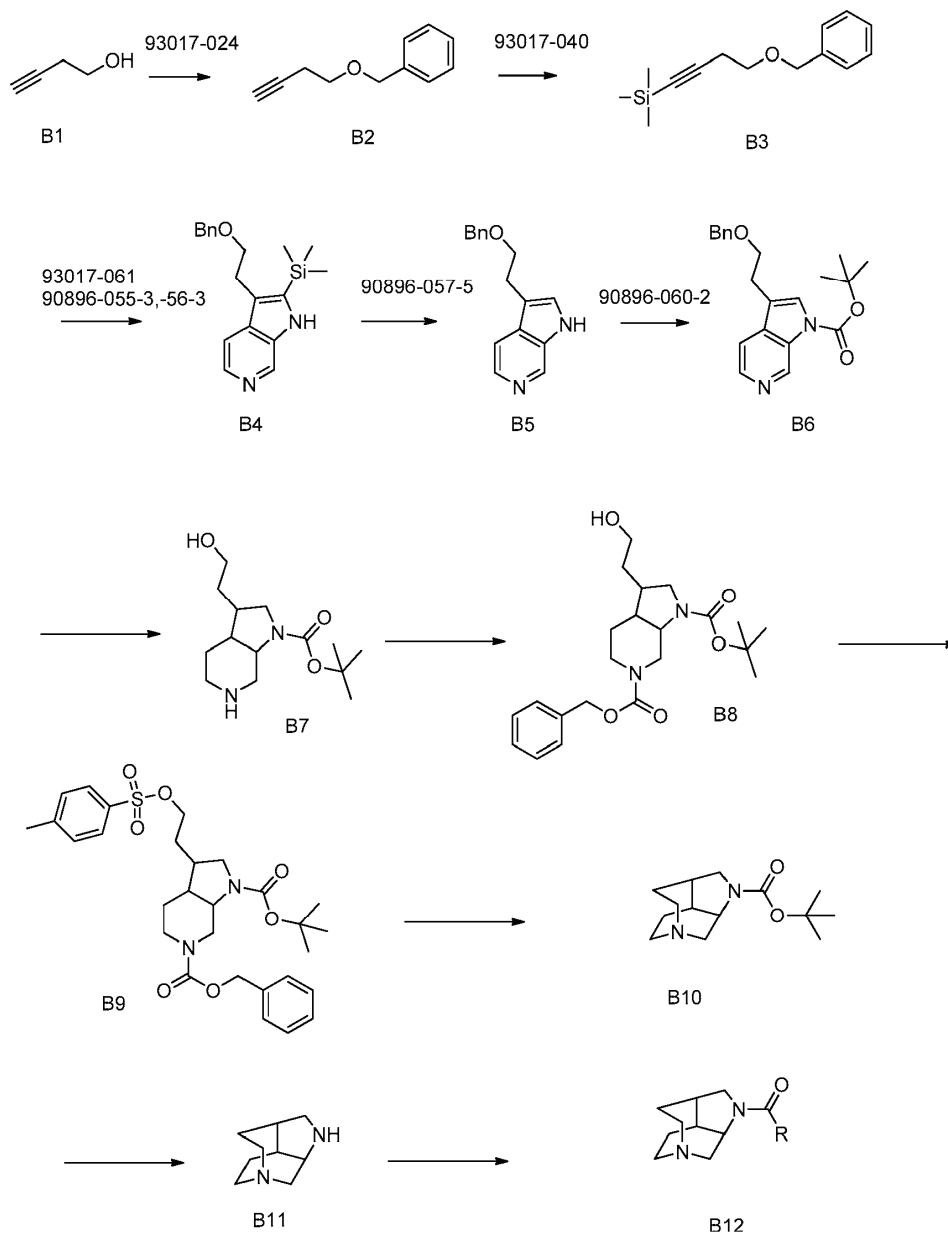




Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se ilustra en el Esquema de Reacción 1. El aldehído de Fórmula A1 es conocido y puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La reducción del aldehído en el alcohol A2 correspondiente se puede realizar mediante el uso de un agente reductor, por ejemplo, borohidruro sódico. La reducción del azaindol en la azaindolina A3 puede realizarse por hidrogenación sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, hidróxido de paladio. Se puede realizar una reducción adicional de la piperidina A4 por hidrogenación sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, óxido de platino. La protección de la piperidina puede lograrse mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo. El carbamato A5 se puede convertir en el tosilato A6 correspondiente mediante tratamiento con cloruro de tosilo en presencia de piridina. La escisión del carbamato de bencilo se puede realizar mediante hidrogenación sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio sobre carbono, seguido de tratamiento con base y calentamiento para proporcionar el triciclo A7.

La escisión del grupo Boc que se encuentra en el triciclo A7, que proporciona la amina A8, puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno. La conversión de A8 en compuestos de Fórmula 1 se puede realizar mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con el ácido carboxílico apropiado, un reactivo de acoplamiento de amida, tal como HATU o EDC, y una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiltilamina.

Esquema 2.

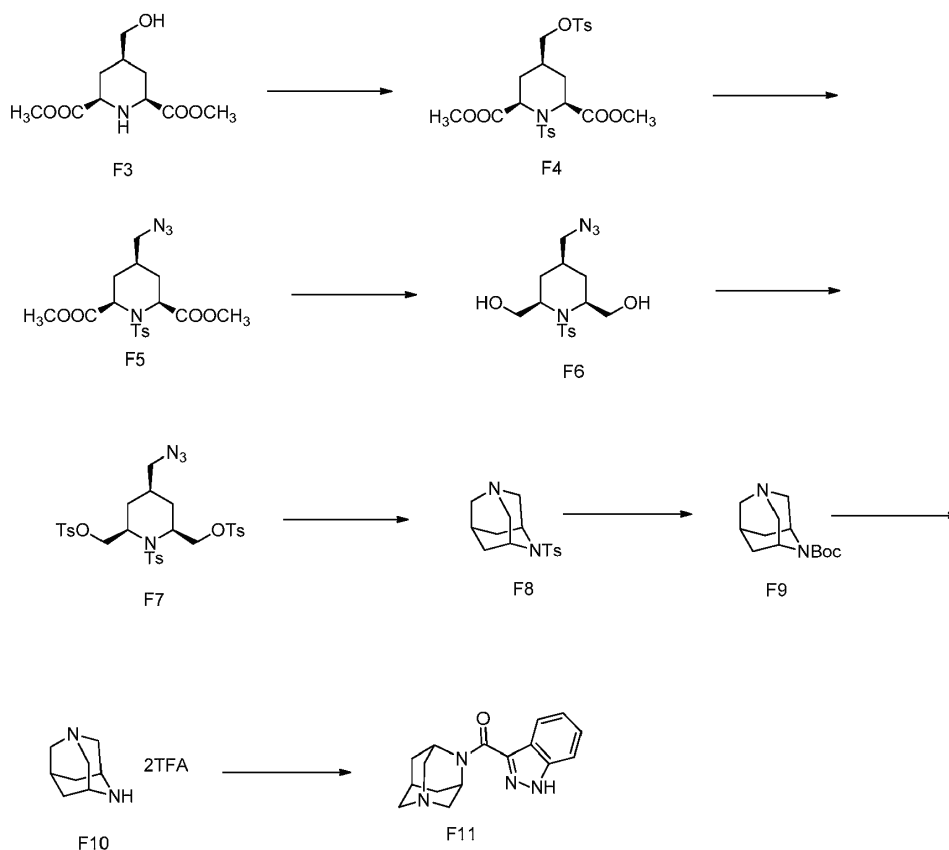


Se pueden preparar otros compuestos de Fórmula I como se ilustra en el Esquema de reacción 2. El acoplamiento del alcohol homopropargílico B1 y el bromuro de bencilo puede proporcionar el éter bencilo B2. El alquino B3 se puede preparar mediante la reacción de alquino B2 y TMS-C $\equiv$ CH en presencia de una base. El azaindol B4 se puede preparar mediante la reacción de alquino con 3-amino-4-yodopiridina en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, paladio dppf. El grupo sililo en azaindol B4 puede eliminarse mediante tratamiento con TBAF. La protección del azaindol B5 resultante puede lograrse por tratamiento con dicarbonato de di-terc-butilo. La reducción del azaindol B6 en azaindolina B7 puede realizarse por hidrogenación sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, hidróxido de paladio. La protección de la piperidina puede lograrse mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo. El carbamato B8 se puede convertir en el tosilato B9 correspondiente mediante tratamiento con cloruro de tosilo en presencia de piridina. La escisión del carbamato de bencilo se puede realizar mediante hidrogenación sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio sobre carbono, seguido de tratamiento con base y calentamiento para proporcionar el triciclo B10.

La escisión del grupo Boc que se encuentra en el triciclo B10, que proporciona la amina B11, puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno. La conversión de B11 en compuestos de Fórmula 1 se puede realizar mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con el ácido carboxílico apropiado, un reactivo de acoplamiento de amida, tal como HATU o EDC, y una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina.



Esquema 3.



- Se pueden preparar compuestos adicionales de Fórmula I como se ilustra en el Esquema de reacción 3. La piperidina de Fórmula F3 es conocida y puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La piperidina F3 puede convertirse en su bis-tosilato por reacción con reactivos tales como cloruro de tosilo y una base tal como piridina. El desplazamiento del grupo saliente de tosilato puede realizarse por tratamiento con una fuente de azida nucleófila tal como azida sódica. La reducción selectiva de los ésteres en el compuesto F5 se puede lograr usando un agente reductor, tal como borohidruro de litio, para proporcionar el diol F6. Los alcoholes presentes en F6 pueden convertirse en buenos grupos salientes, tales como tosيلات, por tratamiento con reactivos, tales como cloruro de tosilo, y una base, tal como piridina. La reducción de la azida con ciclación concomitante se puede facilitar mediante la reducción con una fosfina terciaria, tal como trimetilfosfina. La conversión del grupo protector de tosamida en un grupo protector Boc se puede realizar usando una reducción de metal de disolución, tal como naftaleno de litio seguido de tratamiento con anhídrido Boc.
- La escisión del grupo Boc que se encuentra en el tricyclo F9, que proporciona la amina F10, puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno. La conversión de F10 en compuestos de Fórmula 1 se puede realizar mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con el ácido carboxílico apropiado, un reactivo de acoplamiento de amida, tal como HATU o EDC, y una base de amina, tal como trietilamina o diisopropilamina.

#### Métodos biológicos

- I) *Unión al receptor nicotínico  $\alpha 7$  de acetilcolina.* Las membranas se prepararon para la unión usando células HEK293 que expresaban de forma estable el receptor de acetilcolina nicotínico  $\alpha 7$  de rata (nAChR  $\alpha 7$  de rata). Las células se homogeneizaron a 4 °C en tampón de lisis hipotónico que consistía en Tris 10 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM e inhibidores de proteasa y se centrifugaron a 32000 xg durante 20 minutos. El sedimento se lavó una vez en tampón de lavado de membrana que consistía en Tris 50 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM e inhibidores de proteasa y se centrifugaron a 32000 xg durante 20 minutos. Este sedimento se suspendió de nuevo entonces en tampón de ensayo que consistía en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 mM (pH 7,4 a 25 °C), EDTA 1 mM, Triton-X 100 al 0,005 % y cóctel inhibidor de proteasa de Sigma al 0,1 % (v/v). Después, las alícuotas se congelaron en hielo seco/etanol y se mantuvieron a -80 °C hasta el día del ensayo.

- II) *Un  $\alpha$ -7 de ensayo basado en fluorescencia sensible a  $\text{Ca}^{2+}$  para la función del canal del receptor nicotínico de acetilcolina en células de mamífero ("FLIPR").* Resumen: Los compuestos principales se evalúan para determinar

la actividad agonista en los subtipos  $\alpha$ -7,  $\alpha$ 3 $\beta$ 4,  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 y  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 $\delta$ 1 $\epsilon$  de los canales iónicos del receptor nicotínica de ACh expresados en células HEK 293 de mamífero. Los valores de potencia y eficacia agonista se determinan a partir de mediciones de afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$  de fluorescencia cinética realizadas usando un FLIPR de 384 pocillos (lector de placas de imagen de fluorescencia). La utilidad de los indicadores fluorescentes para medir los cambios en las concentraciones de cationes divalentes intracelulares, particularmente  $\text{Ca}^{2+}$ , para los esfuerzos de descubrimiento de fármacos está bien documentada (Rudiger, R., et al., *Mature Reviews*, 2003, 4:579-586; Gonzalez J.E., et al., *Preceptors and Channels*, 2002, 8:283-295). En este ensayo, las líneas celulares HEK que expresan el canal sembradas en placas de ensayo de 384 pocillos se cargan con un colorante indicador de  $\text{Ca}^{2+}$  fluorescente permeable a la membrana, cuya señal de emisión verde de 510 nm aumenta en respuesta a la elevación de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. La fluorescencia basal de las células se controla en tiempo real, seguida de la adición aguda de compuestos de ensayo. Si el compuesto es un agonista en cualquiera de los canales de cationes no selectivos, estos últimos se abren y permiten el movimiento de los iones de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelulares en el citoplasma celular, donde se unen al tinte indicador de  $\text{Ca}^{2+}$ , y producen un aumento en la señal de salida de fluorescencia que se detecta mediante una cámara de imágenes CCD enfriada.

Materiales y métodos: Reactivos: El éster de acetometoxi (AM) del tinte indicador de  $\text{Ca}^{2+}$  Fluo-4 se obtuvo en InVitrogen, (Carlsbad, CA). La acetilcolina y todos los constituyentes del tampón se adquirieron en Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. G418 y el medio mínimo esencial se adquirieron en InVitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA. El suero fetal de ternera se adquirió en (InVitrogen, Carlsbad, CA).

Cultivo celular: Las células HEK-293 se cultivaron en medio esencial mínimo que contenía suero fetal de ternera al 10 % (v/v) a 37 °C en una incubadora con 5 % de  $\text{CO}_2$ . Las células HEK-293 que expresan de forma estable los canales iónicos se cultivaron en el mismo medio con la adición de 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de G418.

Ensayos de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  expresados en células HEK-293: Las células HEK-293 que expresan los canales iónicos de interés se colocaron en placas revestidas de 384 pocillos, de pared negra, de fondo claro, revestidas con poli-D-lisina a una densidad de ~20.000 células/pocillo en 20  $\mu\text{l}$  de medio esencial mínimo que contenía suero fetal de ternera al 10 % (v/v) y se incubaron durante 2 días a 29 °C en una incubadora de  $\text{CO}_2$  al 5 %. Antes del ensayo, las células se cargaron con el éster Fluo-4 AM. La carga celular se realizó eliminando el medio de cultivo y reemplazándolo con 30 ( $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  del éster de AM del tinte (5  $\mu\text{M}$ ) mezclado con solución salina equilibrada de Hanks (n.º 14175-095) que contenía HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM,  $\text{CaCl}_2$  0,5 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM y atropina 10  $\mu\text{M}$ . Se dejó que la carga de tinte continuara durante 90 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento se eliminó la solución de carga de tinte y se reemplazó con 40  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  de tampón de Hanks. Las células cargadas con tinte se cargaron en un FLIPR384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se excitó el tinte Fluo-4 usando la línea de 488 nm de un láser de argón. La emisión se filtró usando un filtro de paso de banda de 540 +/- 30 nm. Para la evaluación de los efectos de los compuestos de ensayo usando el ensayo de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$ , los compuestos a ensayar se proporcionaron en placas preparadas para ensayo. Para las células que expresan el canal iónico receptor nicotínico, el ensayo se inició mediante la adición de 20  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  de tampón de Hanks que contenía los compuestos de ensayo. Para todos los ensayos, los datos se recogieron a 1 Hz durante 10 segundos (valor inicial), momento en el que se añaden los tampones de estímulo que contienen el compuesto, y se recogen mediciones adicionales a 0,33 Hz durante 3 minutos.

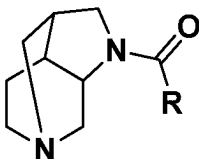
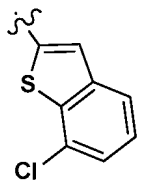
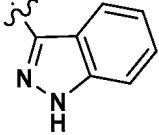
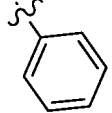
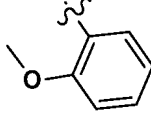
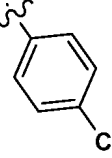
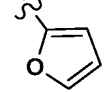
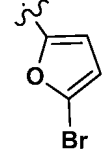
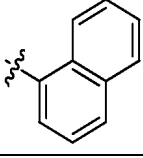
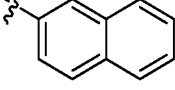
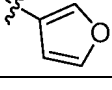
Análisis de datos: la solidez estadística de los ensayos de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  del receptor nicotínico se determina a partir de los blanco y los pocillos totales. Los pocillos totales definen la activación máxima del canal para cada placa de ensayo de compuesto (dosis máxima eficaz de acetilcolina), y los pocillos blancos que contienen solo DMSO emparejado, definen la activación de canal cero. Los archivos de datos de las unidades de fluorescencia en bruto generados en el lector de placas FLIPR se exportan y procesan automáticamente mediante herramientas internas de análisis de datos. Los datos de porcentaje de activación reducido para cada concentración de compuesto de ensayo se ajustan usando el motor de ajuste MathIQ (ID Business Solutions Limited, Surrey, Reino Unido). Los datos se analizaron ajustando las amplitudes máximas de cambio en la fluorescencia, para el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  para una condición dada del compuesto de ensayo. Las potencias (valores de  $\text{CE}_{50}$ ) de los compuestos se calculan a partir del promedio de tres pocillos de ensayo de un CRC de veinte puntos. Los valores de eficacia de los compuestos de ensayo (valores  $\text{Y}_{\text{máx}}$ ) se expresan en relación con una respuesta máxima a la acetilcolina en los pocillos totales.

*III) Ensayo de cuantificación de Fos:* Se tratan ratas Wistar macho con fármaco (1-10 mg/kg) o vehículo (2 ml/kg, sc). Dos horas después de los tratamientos, las ratas se decapitan rápidamente y las regiones discretas del cerebro de interés se aíslan en hielo, se pesan y se congelan rápidamente con nitrógeno líquido y se almacenan a -80 grados C. El procesamiento adicional del tejido cerebral para extractos nucleares, así como para la cuantificación de Fos, son según el protocolo prescrito por un kit de detección de quimioluminiscencia basado en ELISA disponible comercialmente (catálogo n.º 89860, EZ-detect c-Fos Trans kit, Pierce Biotechnology Inc., Rockford, IL).

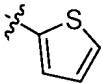
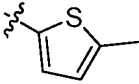
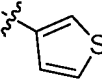
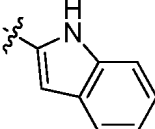
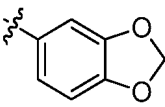
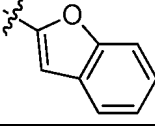
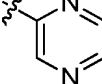
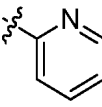
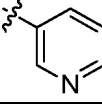
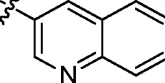
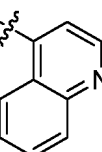
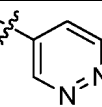
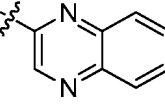
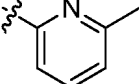
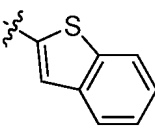
*IV) Ensayo de cambio de ajuste alterado por MK-801 en ratas:* Este ensayo usa una modificación del protocolo descrito por Stefani et al. (*Behavioral Neuroscience*, 2003, 117: 728-737). Los compuestos de ensayo se evalúan en cuanto a su capacidad para revertir un déficit de rendimiento inducido por MK-801 (0,03 mg/kg, i.p., dosis única) en este ensayo.

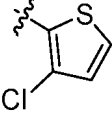
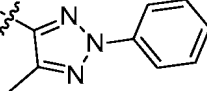
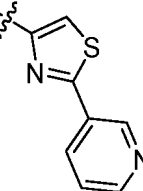
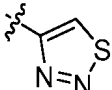
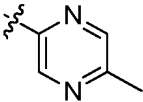
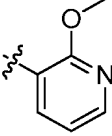
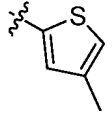
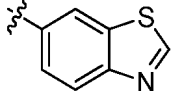
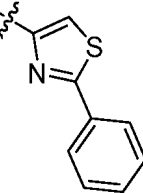
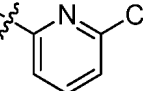
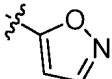
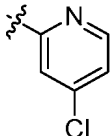
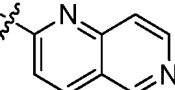
La actividad de los compuestos específicos descritos en el presente documento y ensayados en el ensayo anterior (II) se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1.

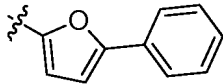
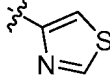
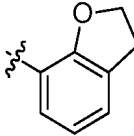
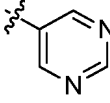
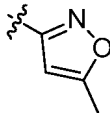
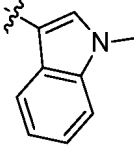
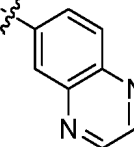
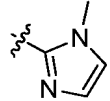
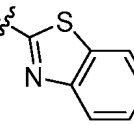
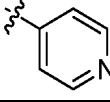
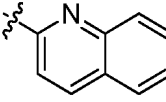
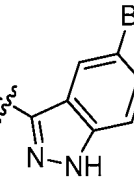
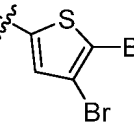
		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha 7$ ( $CE_{50}$ , nM)
1		1700
2		250
3		>100000
4		>100000
5		>100000
6		>100000
7		>100000
8		>100000
9		NT
10		NT

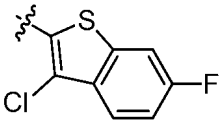
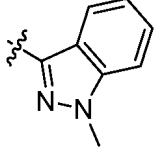
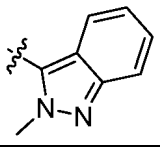
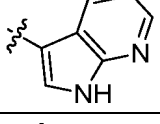
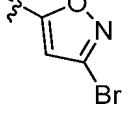
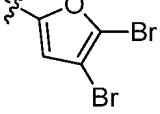
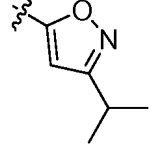
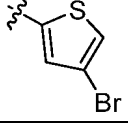
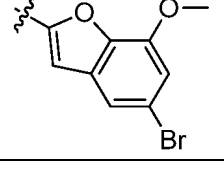
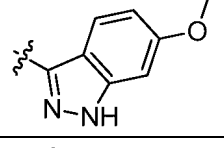
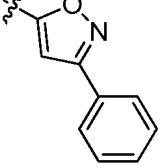
## ES 2 666 794 T3

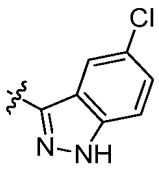
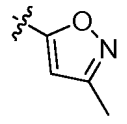
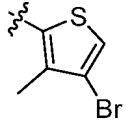
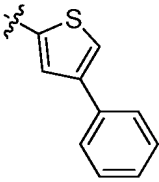
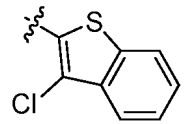
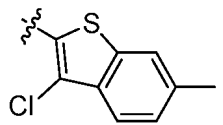
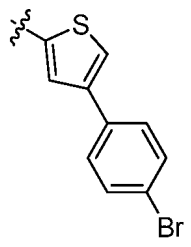
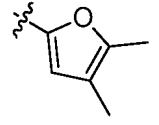
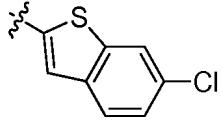
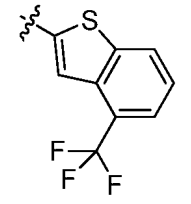
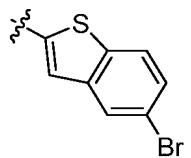
11		>100000
12		6600
13		>100000
14		>100000
15		>100000
16		4500
17		>100000
18		>100000
19		NT
20		18000
21		>100000
22		>100000
23		>100000
24		>100000
25		590

26	 <chem>Clc1ccsc1</chem>	>100000
27	 <chem>Cc1c(C)nnc1-c2ccccc2</chem>	>100000
28	 <chem>c1ccncc1-c2ncsc2</chem>	>100000
29	 <chem>c1ncnc1s</chem>	>100000
30	 <chem>Cc1nc(C)nc1</chem>	3900
31	 <chem>COC1=CC=CN=C1</chem>	>100000
32	 <chem>Cc1ccsc1</chem>	>100000
33	 <chem>c1ccc2ncsc2c1</chem>	>100000
34	 <chem>c1ccccc1-c2ncsc2</chem>	>100000
35	 <chem>Clc1ccncc1</chem>	>100000
36	 <chem>c1ccoc1n</chem>	>100000
37	 <chem>Clc1ccncc1</chem>	>100000
38	 <chem>c1ccc2nc3ccncc3nc2c1</chem>	>100000

ES 2 666 794 T3

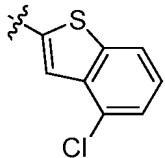
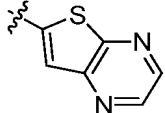
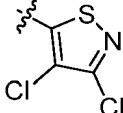
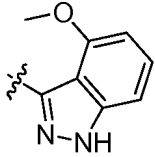
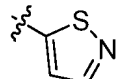
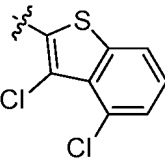
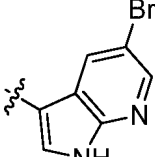
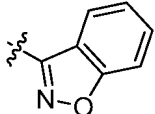
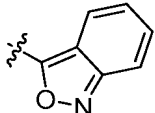
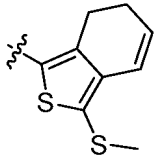
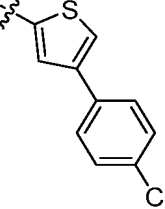
39		>100000
40		>100000
41		>100000
42		>100000
43		>100000
44		>100000
45		25000
46		>100000
47		>100000
48		>100000
49		>100000
50		>100000
51		>100000

52		>100000
53		>100000
54		>100000
55		>100000
56		>100000
57		>100000
58		>100000
59		>100000
60		>100000
61		1100
62		>100000

63		400
64		>100000
65		>100000
66		>100000
67		>100000
68		>100000
69		>100000
70		>100000
71		>100000
72		>100000
73		>100000



## ES 2 666 794 T3

74		>100000
75		>100000
76		>100000
77		22000
78		>100000
79		>100000
80		38000
81		8000
82		>100000
83		>100000
84		>100000

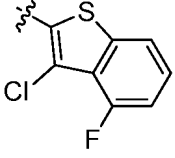
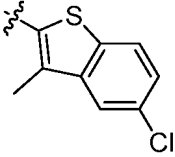
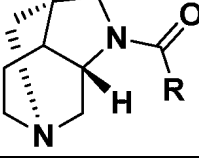
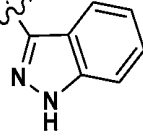
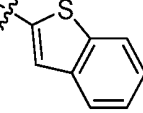
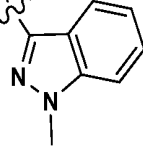
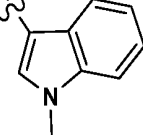
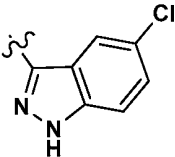
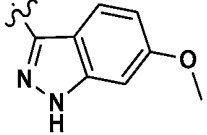
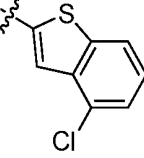
85		>100000
86		>100000

Tabla 2.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha 7$ (CE <sub>50</sub> , nM)
88		390
89		18000
90		>100000
91		>100000
92		700
93		2200
94		>100000

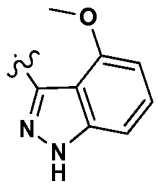
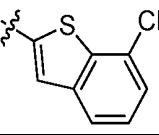
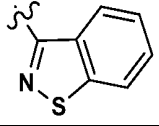
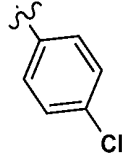
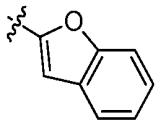
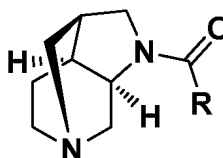
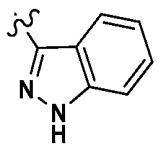
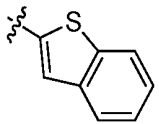
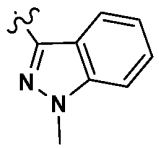
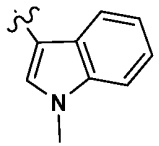
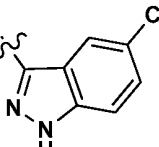
95		>100000
96		>100000
97		30000
98		>100000
99		35000

Tabla 3.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha 7$ (CE <sub>50</sub> , nM)
87		370
100		11000
101		>100000
102		>100000
103		>100000

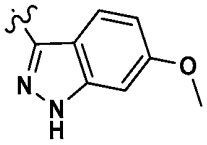
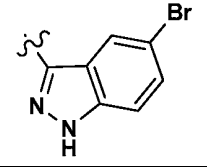
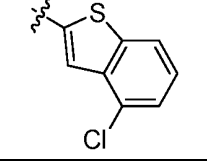
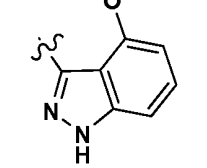
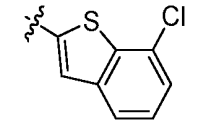
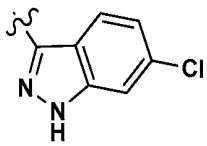
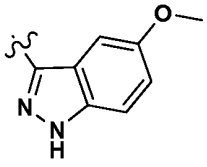
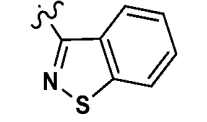
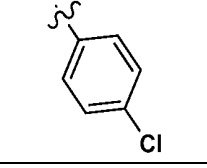
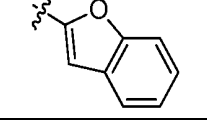
104		>100000
105		>100000
106		>100000
107		30000
108		>100000
109		>100000
110		>100000
111		36000
112		>100000
113		>100000

Tabla 4.

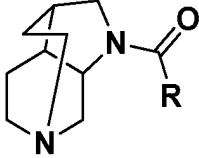
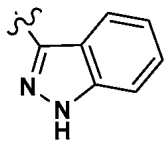
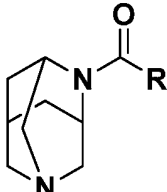
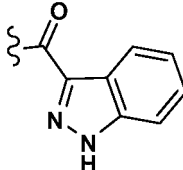
		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha$ 7 (CE <sub>50</sub> , nM)
114		470

Tabla 5.

		
Número de ejemplo	R	FLIPR $\alpha$ 7 (CE <sub>50</sub> , nM)
115		73

## 5 Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

Los compuestos de fórmula I se unen al receptor nicotínico alfa7 de acetilcolina y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos afectivos y trastornos neurodegenerativos. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer. También se describe un método para tratar trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar la esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar la esquizofrenia que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar trastornos cognitivos que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar la colitis ulcerosa que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar la enfermedad de Crohn que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describe un método para tratar diabetes que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

"Paciente" significa una persona adecuada para terapia tal como lo entienden los médicos en el campo de los trastornos afectivos y los trastornos neurodegenerativos.

"Tratamiento", "terapia" y términos relacionados se usan tal como lo entienden los médicos en el campo de los trastornos afectivos y los trastornos neurodegenerativos.

- 5 Los compuestos de esta invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones incluyen todas las formas sólidas y líquidas comunes que incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas, y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones.
- 10 Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación comunes, y los excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectación) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17ª edición, 1985.
- 15 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Normalmente, éste es 0,25-1000 mg/unidad.
- 20 Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos unitarios de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Normalmente, esto es 1-100 mg/ml.
- 25 La invención incluye todos los modos de administración convencionales se prefieren los métodos oral y parenteral. En general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes utilizados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico usando un criterio médico sólido.

### 30 DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

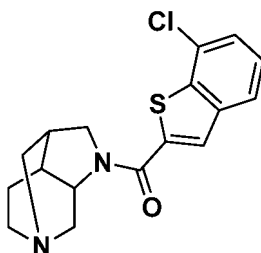
Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se realizaron en un instrumento Bruker 600, 500 o 400 MHz y los desplazamientos químicos se informaron en ppm ( $\delta$ ) con referencia a tetrametilsilano ( $\delta = 0,0$ ). Todas las evaporaciones se realizaron a presión reducida. Métodos de análisis por LC/MS:

Método A de análisis por LC/MS: Columna Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm 3,0  $\mu$ m empleando un caudal de 0,8 ml/min con disolvente A = 9:1 de Agua/metanol + TFA al 0,1 % y disolvente B = 1:9 de Agua/metanol + TFA al 0,1 %. Una elución en gradiente [0-100 % en 4 min, con un tiempo de ejecución de 5 min] y un detector de UV ajustado a 220 nm.

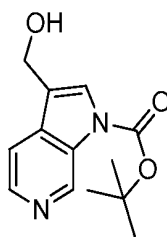
Método B de análisis por LC/MS: Columna Phenomenex-Luna 50 x 2,0 mm 3,0  $\mu$ m que emplea un caudal de 0,8 ml/min con Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Una elución en gradiente [0-100 % en 4 min, con un tiempo de ejecución de 5 min] Flujo: 0,8 ml/min, y un detector UV ajustado a 220 nm.

### Ejemplo 1

(7-clorobenzo[b]tiofen-2-il)(hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona



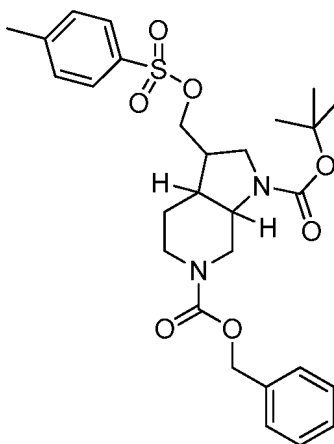
Etapa A: 3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 3-formil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 10,15 mmol) en MeOH (75 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,155 g, 4,1 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, momento en el que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido, por lo que la mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición de HCl 1 N (~2 ml), se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo tres veces. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, rendimiento del 99 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación o análisis adicional.

Procedimiento alternativo: El siguiente procedimiento alternativo también se empleó, que usó un tratamiento diferente de la reacción: Se disolvió 3-formil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,94 g, 36,3 mmol) en MeOH (250 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,55 g, 14,5 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, momento en el que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido, por lo que la mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición de HCl 1 N (~2 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre con HCl 1 N y cloroformo. Las fases se separaron y el producto acuoso se lavó dos veces con cloroformo, los lavados de cloroformo combinados se extrajeron de nuevo con HCl 1 N, y las fracciones acuosas combinadas se hicieron básicas mediante la adición de NaOH 10 N. La fracción acuosa básica se extrajo con cloroformo tres veces. Estos extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,8 g, rendimiento del 98 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 9,37 (s, 1H), 8,40 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (dd,  $J=1,1, 5,4$  Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,72 (s a, 1H), 1,70 (s, 9H).

*Etapa B: 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo*



Una solución de 3-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 10 mmol) en etanol (250 ml) se pasó a través de un hidrogenador de flujo H-Cube sobre un cartucho de Pd(OH)<sub>2</sub> a 1 ml/min, 20 °C y 70 bar. Aunque la porción inicial para eluir del reactor fue en su mayoría producto reducido por TLC, la reacción se volvió menos eficaz con el tiempo. La temperatura se elevó a 40 °C, pero el material final era solamente ~3:1 de producto: material de partida, por lo que toda la cantidad se usó más adelante, se evaporó hasta ~100 ml de volumen y se añadió a una botella Parr que contenía hidróxido de paladio al 10 % (0,6 g). La mezcla se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) durante una noche, se filtró a través de celite y se concentró hasta ~80 ml de volumen. A esto se le añadió ácido acético (20 ml) y óxido de platino (550 mg, 2,4 mmol). La mezcla se hidrogenó en un aparato Parr a 55 psi (379,21 kPa) durante una noche, se filtró a través de celite y se evaporó para dar un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se resuspendió en THF (50 ml) y carbonato potásico ac. al 10 % (50 ml) y a esto, se le añadió CBZ-Cl (1,5 ml, 10,5 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, se vertió en 200 ml de cloroformo, las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió de nuevo en piridina (25 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió TsCl (2 g, 10,5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con tolueno y la masa entera del disolvente se retiró en el evaporador rotatorio, después se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,5 M (300

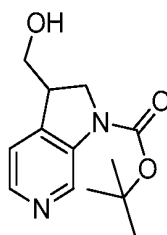
ml). Las fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron una vez más con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/Hex) para proporcionar 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (3,7 g, rendimiento del 67 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,11 min, M+H-Boc = 445,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,80 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 7H), 5,43 - 4,84 (m, 2H), 4,48 - 2,87 (m, 9H), 2,66 - 2,35 (m, 5H), 1,70 - 1,36 (m, 11H) (H RMN complicado por la mezcla de diastereómeros y los rotámeros).

5

10

Procedimiento alternativo: También se emplearon los siguientes procedimientos alternativos que aislaron y caracterizaron algunos de los intermedios:

*Etapa B1: 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo*

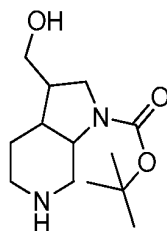


15

Una solución de 3-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,9 g, 35,8 mmol) en etanol (Volumen: 300 ml) se añadió a una botella Parr que contenía hidróxido de paladio al 10 % sobre carbono (2 g, 1,424 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) durante una noche, se lavó abundantemente con nitrógeno, se filtró a través de celite y se evaporó para proporcionar 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,96 g, 35,8 mmol, rendimiento del 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,84 min, M+H = 251,2.

20

*Etapa B2: 3-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH*



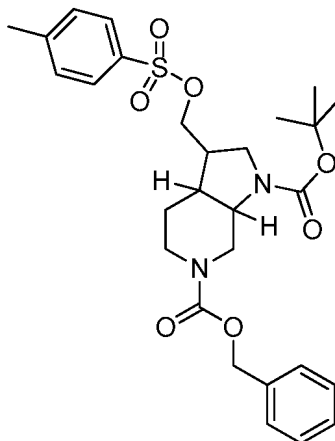
25

Una solución de 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,96 g, 35,8 mmol, 35,8 mmol) en etanol (130 ml) y ácido acético (20 ml) se añadió a una botella Parr que contenía óxido de platino (1,5 g, 6,6 mmol). La mezcla se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) durante 3 d, después se filtró a través de celite y se evaporó para dar 3-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH (contiene parte de disolvente residual, se asume un rendimiento del 100 % con el propósito de calcular la estequiometría en la siguiente etapa). Método A de LCMS: tiempo de retención = 1,74 min, M+H = 257,25.

30

*Etapa B3: 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo*

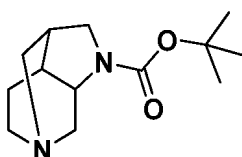
35





Se añadieron THF (150 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10 % (150 ml, 109 mmol) se añadieron a 3-(hidroximetil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH (11,33 g, 35,8 mmol) con agitación vigorosa. Se añadió CBZ-Cl (5,37 ml, 37,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se vertió en 200 ml cloroformo, las capas se separaron, y la fracción acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió de nuevo en piridina (75 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió TsCl (6,34 g, 33,2 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con tolueno y la masa entera del disolvente se retiró en el evaporador rotatorio, después se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,5 M (300 ml). Las fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron una vez más con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (13,4 g, rendimiento del 81 %) que se usó sin purificación adicional. Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,11 min, M+H-Boc = 445,25.

*Etapas C: hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo*

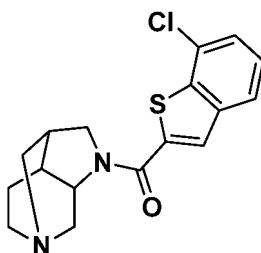


Una solución de 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,2 g, 2,2 mmol) en etanol (50 ml) se añadió a una botella Parr que contenía paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) y la mezcla se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) durante 4 h, se añadió más cantidad de paladio al 10 % sobre carbono (100 mg) y la mezcla se hidrogenó durante una noche.

Un lote separado de 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (2,5 g, 4,6 mmol) en etanol (100 ml) se añadió a una botella Parr separada que contenía paladio al 10 % sobre carbono (600 mg) y la mezcla se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) durante una noche.

Ambas reacciones se combinaron para la purificación: Cada una se filtró a través de celite, eluyendo con etanol, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH:NH<sub>4</sub>OH) al 5-10 % en cloroformo, proporcionando algunas fracciones limpias junto con algunas fracciones mixtas. Se consideró que las fracciones limpias contenían parte de ácido tósico residual por H RMN y, por lo tanto, se disolvieron de nuevo en cloroformo, se lavaron con carbonato sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,61 g, rendimiento del 36 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 3,94 - 3,64 (m, 1H), 3,37 - 2,67 (m, 6H), 2,60 (dd, J=2,1, 13,7 Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,61 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 9H).

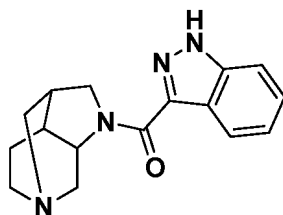
*Etapas D: (7-clorobenzo[b]tiofen-2-il)(hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona*



Una solución de hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,06 g, 0,25 mmol) en cloroformo (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se dejó madurar durante 15 min, y después se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DMF (1 ml), y se añadieron ácido 7-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico (59 mg, 0,28 mmol), HATU (120 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,15 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y el residuo se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación en el evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) del 5 % al 40 % en cloroformo, proporcionando (7-clorobenzo[b]tiofen-2-il)(hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona (33 mg, rendimiento del 37 %). Método A de LCMS: tiempo de retención: 3,12 min, M+H = 333,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,88 - 7,62 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 1H), 3,95 - 3,67 (m, 1H), 3,64 - 3,44 (m, 1H), 3,38 - 3,13 (m, 2H), 3,09 - 2,61 (m, 4H), 2,46 - 2,10 (m, 2H), 1,90 - 1,69 (m, 2H).

**Ejemplo 2**

(hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona



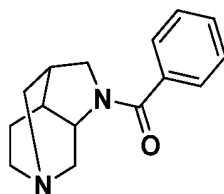
5

Someter ácido 1H-indazol-3-carboxílico (60 mg, 0,25 mmol) al método del Ejemplo 1, etapa D, proporcionó (hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona (44 mg, rendimiento del 59 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,10 min, M+H = 283,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 13,92 - 11,11 (m, 1H), 8,92 - 8,10 (m, 1H), 7,61 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 1H), 4,75 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,10 - 3,49 (m, 3H), 3,43 - 3,15 (m, 2H), 3,11 - 2,65 (m, 3H), 2,47 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,66 (m, 2H).

10

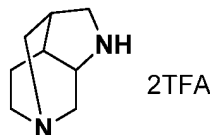
**Ejemplo 3**

15 (hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(fenil)metanona



Etapa A: octahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA

20

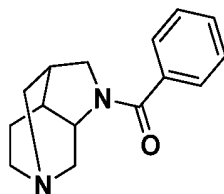


Se disolvió hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (830 mg, 3,48 mmol) en cloroformo (10 ml) y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml, 3,48 mmol). La mezcla se agitó 30 min y se evaporó. El aceite espeso en bruto se puso a alto vacío durante 4 h, momento en el cual, la masa parecía ser casi constante, pero la masa era mayor que teórica, lo que puede haber sido debido al exceso de TFA o agua. El material se usó tal cual, suponiendo un rendimiento cuantitativo (3,49 mmol) con el propósito de calcular la estequiometría en las siguientes etapas. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ = 4,46 - 4,33 (m, 1H), 3,91 - 3,61 (m, 4H), 3,56 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,30 (m, 5H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,65 (t, J=4,4 Hz, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 2H).

25

30

Etapa B: (hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(fenil)metanona



35 Una solución madre se preparó disolviendo HATU (1,79 g, 4,7 mmol) y 23,5 ml de DMF anhidra. Se sonicó hasta que todo se disolvió. En un vial separado que contenía ácido benzoico (12 mg, 2,0 equiv., 0,100 mmol) se añadieron 0,5 ml de la solución madre de HATU. Los viales se agitaron durante 5 minutos. En otro vial se añadieron 1,25 g de octahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridina, 2 TFA y 23,5 ml de DMF anhidra. A esto se le añadieron 2,05 ml de DIPEA. El vial se agitó durante 5 minutos. Después, al vial que contenía la mezcla ácido/HATU se le añadieron 0,5 ml de la solución madre octahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridina/DIPEA. Los viales se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. Los viales se transfirieron a una placa de 96 pocillos a través de TECAN con dos aclarados del recipiente de 300 µl de DMF. Los detalles de la purificación se muestran en la Tabla 3.

40

**Ejemplos 4-86**

5 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el método descrito para la síntesis del ejemplo 3. La purificación se realizó por HPLC, usando una columna Sunfire C18 19 x 150 mm (SF) o una columna X-bridge C18 19 x 150 mm (XB), y eluyendo con un gradiente de Metanol/Agua que contenía NH<sub>4</sub>OAc 10 mM. El % de partida de MeOH se indica en la tabla a continuación, junto con los tiempos de retención de LCMS y la masa observada. Para el % de partida de metanol indicado, se emplearon los siguientes gradientes:

10 Gradiente focalizado al 5 %:

Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	5	10,0	12,90	99	20
3,50'	5	20,0	16,40	99	20
11,80'	30	20,0	16,60	5	20
12,80'	40	20,0			

Gradiente focalizado al 10 %:

Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	10	10,0	12,90'	99	20
3,50'	10	20,0	16,40	99	20
11,80'	35	20,0	16,60	10	20
12,80'	45	20,0			

15 Gradiente focalizado al 20 %

Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	20	10,0	12,90'	99	20
3,50'	20	20,0	16,40	99	20
11,80'	45	20,0	16,60	20	20
12,80'	55	20,0			

Gradiente focalizado al 30 %

Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	30	10,0	12,90'	99	20
3,50'	30	20,0	16,40	99	20
11,80'	55	20,0	16,60	30	20
12,80'	65	20,0			

20 Gradiente focalizado al 40 %

Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	40	10,0	12,90'	99	20
3,50'	40	20,0	16,40	99	20
11,80'	65	20,0	16,60	40	20
12,80'	75	20,0			

Gradiente focalizado al 50 %

Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	50	10,0	12,90'	99	20
3,50'	50	20,0	16,40	99	20
11,80'	75	20,0	16,60	40	20

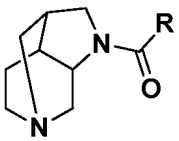
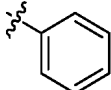
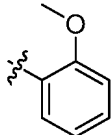
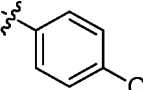
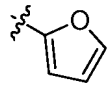
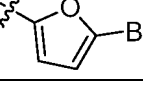
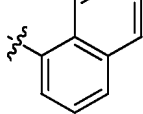
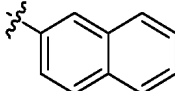
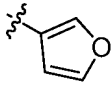
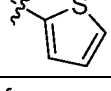
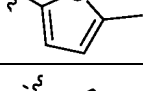
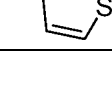
12,80' 85 20,0

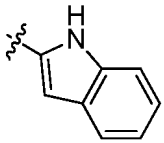
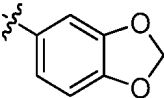
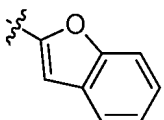
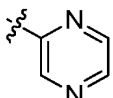
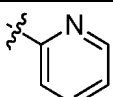
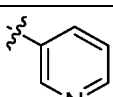
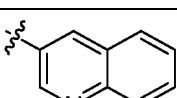
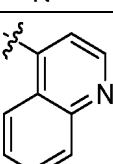
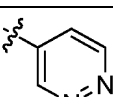
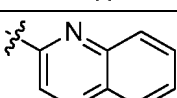
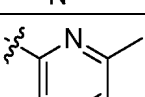
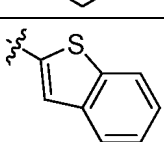
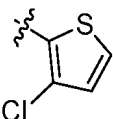
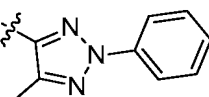
Gradiente focalizado al 60 %

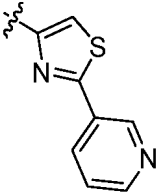
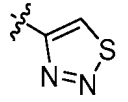
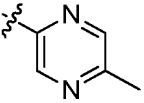
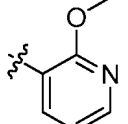
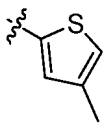
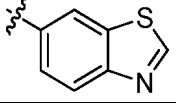
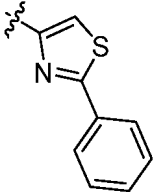
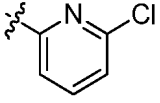
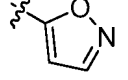
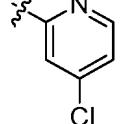
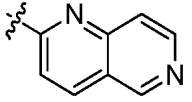
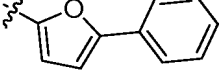
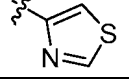
Tiempo	% de B	Caudal	Tiempo	% de B	Caudal
0,00'	60	10,0	12,90'	99	20
3,50'	60	20,0	16,40	99	20
11,80'	85	20,0	16,60	40	20
12,80'	95	20,0			

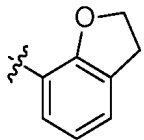
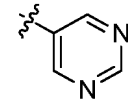
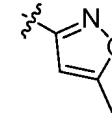
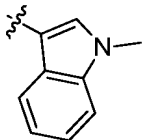
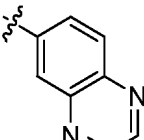
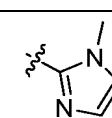
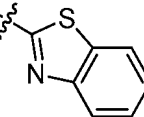
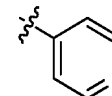
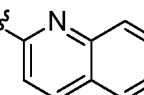
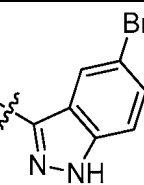
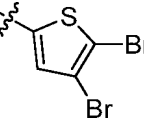
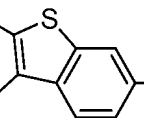
5

TABLA 1. Ejemplos 3-86.

Número de Ejemplo	 R=	Columna	% de partida del gradiente de MeOH	MS observado	Tiempo de retención (min)	Masa (mg)
3		SF	10	242,32	1,44	3,62
4		SF	20	272,34	1,58	8,73
5		SF	30	276,76	1,98	6,75
6		SF	10	232,28	1,15	4,52
7		SF	20	311,17	1,75	7,69
8		SF	40	292,38	2,23	6,91
9		SF	40	292,38	2,26	1,54
10		SF	5	232,28	1,1	7,18
11		SF	20	248,34	1,36	5,33
12		SF	20	262,37	1,77	7,5
13		SF	20	248,34	1,3	6,8

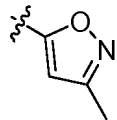
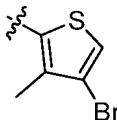
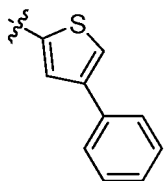
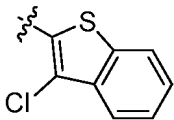
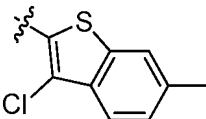
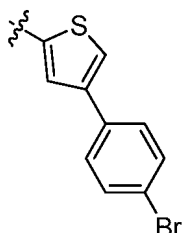
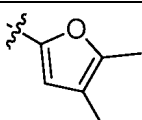
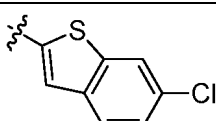
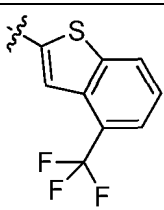
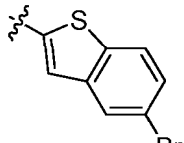
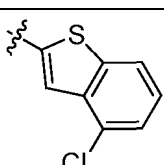
14		SF	40	281,35	2,11	7,25
15		SF	20	286,33	1,49	7,62
16		SF	30	282,34	2,14	6,52
17		SF	5	244,29	0,94	del
18		SF	10	243,3	1,08	3,25
19		SF	5	243,3	0,88	0,95
20		SF	20	293,36	1,67	3,96
21		SF	20	293,36	1,6	8,43
22		SF	5	244,29	1,38	2,15
23		SF	20	294,35	1,76	9,81
24		SF	10	257,33	1,38	6,95
25		SF	30	298,4	2,32	8,39
26		SF	20	282,79	1,69	6,58
27		SF	40	323,39	2,71	6,27

28		SF	20	326,42	1,7	6,65
29		SF	5	250,32	0,99	5,64
30		SF	10	258,32	1,17	4,51
31		SF	10	273,33	1,28	8,1
32		SF	20	262,37	1,75	7,48
33		SF	10	299,39	1,4	8,16
34		SF	40	325,43	2,55	11,02
35		SF	20	277,75	1,55	7,41
36		SF	5	233,27	0,93	6,25
37		SF	20	277,75	1,57	6,46
38		SF	10	294,35	1,36	4,69
39		SF	40	308,37	2,52	10,34
40		SF	5	249,33	1,05	7,19

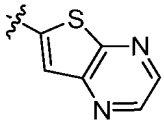
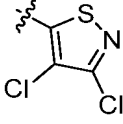
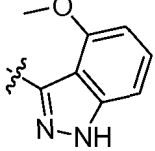
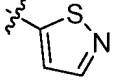
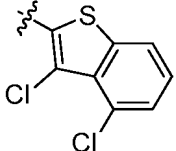
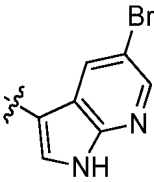
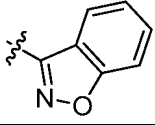
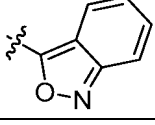
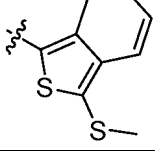
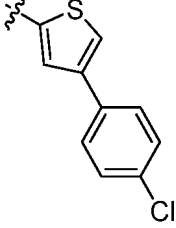
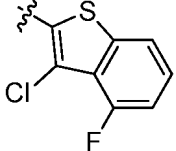
41		SF	20	284,35	1,63	10,7
42		SF	5	244,29	0,8	5,95
43		SF	10	247,29	1,34	5,19
44		SF	20	295,38	1,87	9,25
45		SF	10	294,35	1,31	7,3
46		SF	5	246,31	1,05	7,96
47		SF	30	299,39	2,37	9,68
48		SF	5	243,3	1,25	4,84
49		SF	20	293,36	2,02	9,42
50		XB	40	361,01	2,34	6,71
51		XB	50	406,86	2,68	6,95
52		XB	50	351,03	2,73	3,52

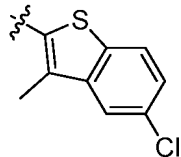
53		XB	40	297,13	1,95	2,94
54		XB	30	297,13	1,8	5,68
55		SF	10	283,12	1,29	11,63
56		SF	20	311,99	1,49	9,62
57		SF	30	390,89	1,14	9,61
58		SF	20	276,44	0,92	10,33
59		SF	30	328,96	0,69	11,06
60		SF	50	391,01	2,8	5,77
61		SF	30	313,11	1,83	3,03
62		SF	50	310,11	2,57	4,84
63		SF	40	317,07	2,23	5,81



64		SF	20	248,1	1,18	5,28
65		SF	40	342,97	2,21	1,38
66		SF	50	325,09	2,63	5,07
67		SF	50	333,03	2,65	5,75
68		SF	60	347,05	3	3,64
69		SF	60	404,99	3,11	7,25
70		SF	30	260,82	1,8	9,06
71		SF	50	333,03	2,8	13,65
72		SF	50	366,86	2,93	13,29
73		SF	50	378,97	2,85	7,11
74		SF	50	333,03	2,78	6,75

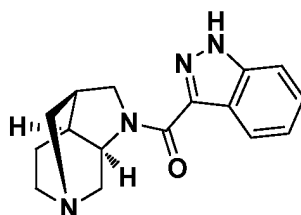
ES 2 666 794 T3

75		SF	20	301,05	1,42	1,33
76		SF	40	317,98	3,61	3,37
77		SF	20	313,12	1,59	8,22
78		SF	10	250,05	1,07	7,11
79		SF	60	366,99	2,95	4,67
80		SF	30	361,01	1,95	1,01
81		SF	40	284,12	2,07	10,19
82		SF	30	284,11	1,89	1,49
83		SF	60	347,08	2,96	7,57
84		SF	60	359,04	3,03	4,84
85		SF	50	351,03	2,68	2,00

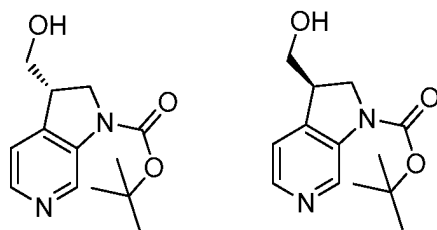
86		SF	60	347,04	2,94	9,05
----	---	----	----	--------	------	------

**Ejemplo 87**

5 ((3*S*, 3*aS*, 6*R*, 7*aR*)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-il) (1*H*-indazol-3-il)metanona

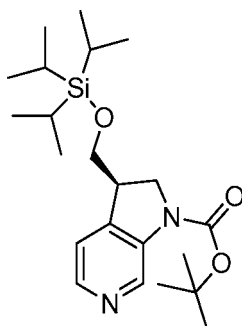


10 Etapa A: 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo y 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo



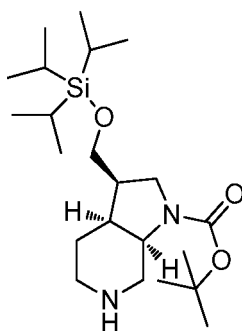
15 La separación SFC quiral se realizó en 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (-6,5 g). Condiciones: Columna = Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil = Metanol al 15 % con DEA al 0,1 % en CO<sub>2</sub>; Temp. = 35 °C; Presión = 150 bar; caudal = 70 ml/min; UV controlado a 215 nm; inyección: ~1 ml de una solución de ~30 mg/ml en MeOH. Se creía que el Pico 1 era 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (2,70 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9,31 - 8,56 (m, 1H), 8,26 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,85 (t, *J*=5,5 Hz, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,60 (d, *J*=9,5 Hz, 9H). Se creía que el Pico 2 era 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (2,69 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9,25 - 8,52 (m, 1H), 8,23 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 3H), 3,56 (dd, *J*=5,8, 10,0 Hz, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 1H), 1,60 (s a, 9H).

25 Etapa B: 3-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo



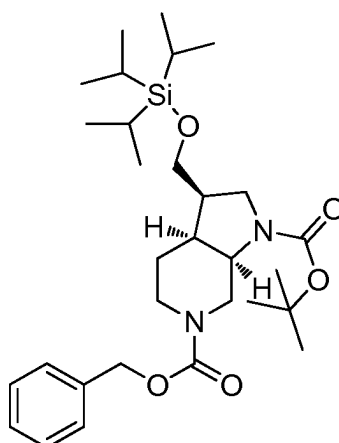
30 Una solución de 3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (2,69 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml) se hizo reaccionar con TIPS-C1 (2,5 g, 12,9 mmol) e imidazol (0,88 g, 12,9 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se evaporó y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 12-100 % en hexanos, proporcionando 3-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (3,9 g, rendimiento del 88 %). Método A de LCMS, Tiempo de retención = 4,69 min, M+H = 407,3.

35 Etapa C: 3-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de (3*R*, 3*aS*, 7*aR*)-terc-butilo



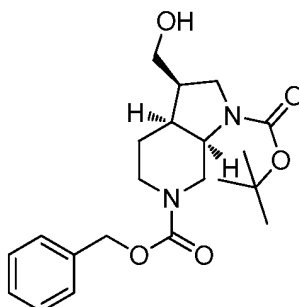
5 En un matraz parr se añadió 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 9,59 mmol) y óxido de platino (IV) (0,5 g, 2,202 mmol) en Etanol (40 ml) y ácido acético (10 ml). El matraz se cargó a 55 psi (379,21 kPa) de hidrógeno en el Parr y se dejó agitar durante una noche. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para retirar todo el etanol y aún había ácido acético residual, que se usó tal cual en la siguiente reacción. Método A de LCMS, Tiempo de retención = 4,36 min, M+H = 413,4. El rendimiento de 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de (3R,3aS,7aR)-terc-butilo se supuso que era cuantitativo con el propósito de calcular la estequiometría en la siguiente etapa.

10 Etapa D: 1-terc-butil 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil) hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo



15 Un matraz se cargó con una solución de 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato (3R,3aS,7aR)-terc-butilo (se suponen 3,96 g, 9,59 mmol; que contenía parte de AcOH, y se asumió un rendimiento cuantitativo de la etapa anterior) en THF (60 ml). A esto se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10 % (60 ml, 43,4 mmol) y CBZ-C1 (1,437 ml, 10,07 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con cloroformo y bicarbonato sódico saturado. El producto orgánico se recogió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en acetato de etilo al 10 %-100 % en hexanos. 1-terc-butil 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil) hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo (4,2 g, rendimiento del 80 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,09 min, M+H-Boc = 445,25.

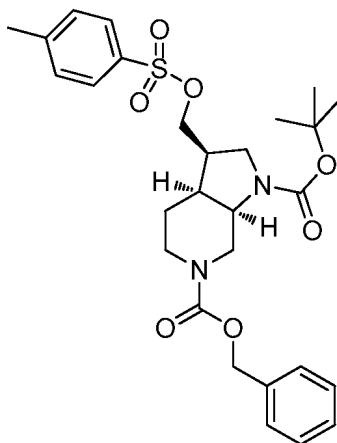
25 Etapa E: 1-terc-butil 3-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo



30 Un matraz se cargó con 1-terc-butil 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-

dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo (4,2 g, 7,68 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). A esto se le añadió TBAF (7,68 ml, 7,68 mmol). Después, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vertió en cloroformo y agua. El producto orgánico se recogió y se concentró para dar el residuo. Éste se usó tal cual en la siguiente reacción. Método A de LCMS: tiempo de retención = 3,59 min, M+H-Boc = 391,3.

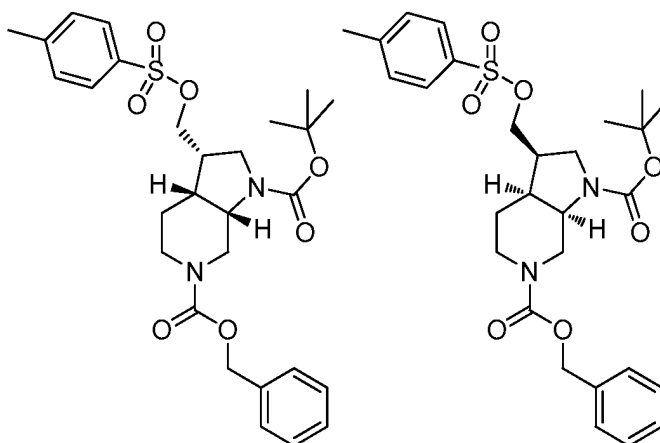
5 Etapa F: 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo



10 Un matraz se cargó con 1-terc-butil 3-(hidroximetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo (3,0 g, 7,68 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,758 g, 9,22 mmol) en Piridina (20 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche y después se concentró para dar el residuo. Se recogió en tolueno y se concentró de nuevo. Ésta se destiló instantáneamente en el Biotage para dar 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo (3,41 g, rendimiento del 81 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,14 min, M+H-Boc = 445,25.

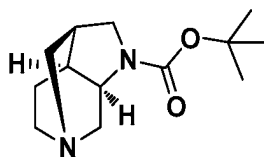
20 El siguiente método alternativo también se empleó para la síntesis de 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo:

Etapa G: 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3S,3aR,7aS)-6-bencilo y 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo



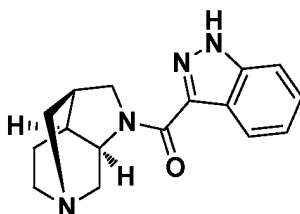
25 La separación SFC quiral se realizó en 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (mezcla racémica de diastereómeros) (~10 g). Condiciones: Columna = Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil = Metanol al 20 % en CO<sub>2</sub>; Temp. = 35 °C; Presión = 150 bar; caudal = 70 ml/min; UV controlado a 220 nm; inyección: ~1 ml de una solución de ~20 mg/ml en MeOH. 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3S,3aR,7aS)-6-bencilo (4,6 g), y el segundo pico se creía que era 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo (4,7 g). Ambos enantiómeros contenían pequeñas cantidades de diastereómeros secundarios, pero se recogieron tal cual.

35 Etapa H: hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3S,3aS,6R,7aR)-terc-butilo



5 En un matraz Parr se añadió 1-terc-butil 3-((tosiloxi)metil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de (3R,3aS,7aR)-6-bencilo (3,4 g, 6,24 mmol) en etanol (50 ml) y acetato de etilo (5 ml). Después, la solución se trató con paladio al 10 % sobre carbono (0,664 g, 6,24 mmol) y la reacción se puso en el agitador Parr. El Parr se cargó a 10 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno y después la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado resultante se concentró hasta un residuo y después se recogió en cloroformo. El producto orgánico se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y el producto orgánico se recogió. El producto orgánico se concentró para proporcionar hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3S,3aS,6R,7aR)-terc-butilo (1,2 g, rendimiento del 81 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,64 (s, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,75 - 2,56 (m, 2H), 2,43 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,08 (s a, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,59 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 9H).

15 Etapa I: ((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona

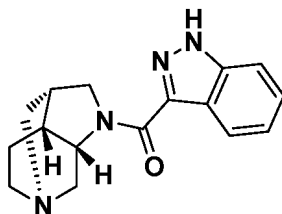


20 En un vial se añadieron hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3S,3aS,6R,7aR)-terc-butilo (95 mg, 0,399 mmol) y diclorometano (1 ml) y TFA (1 ml, 12,98 mmol). Éste se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró para dar el residuo. Después, el residuo se recogió en DMF (1 ml) y se trató con ácido 1H-indazol-3-carboxílico (64,6 mg, 0,399 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,208 ml, 1,196 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (152 mg, 0,399 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua y cloroformo. El producto orgánico se recogió y se purificó en el sistema biotage eluyendo en (NH<sub>4</sub>OH al 10 %/Metanol) al 10 %-30 % en cloroformo. El producto se recogió y se concentró para dar un sólido de color blanco. Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,02 min, M+H = 283,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,36 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 4,99 - 4,45 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,74 (dd, J=4,0, 11,8 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,53 - 2,86 (m, 6H), 2,04 (s, 11H).

30

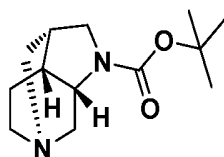
### Ejemplo 88

((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)il)(1H indazol-3-il)metanona



35

Etapa A: hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3R,3aR,6S,7aS)-terc-butilo

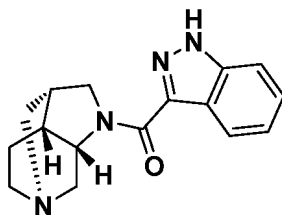


40

Usando el enantiómero opuesto de la separación quiral, hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3R,3aR,6S,7aS)-terc-butilo se preparó de acuerdo con los métodos del ejemplo 87. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,00 - 3,61 (m, 1H), 3,47 - 2,50 (m, 7H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,59

(m, 2H), 1,57 - 1,29 (m, 9H).

Etapla B: ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona

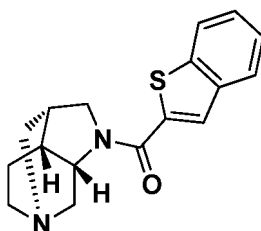


5

10 Siguiendo el método del ejemplo 87, etapa I, hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c] piridin-1(2H)-carboxilato de (3R,3aR,6S,7aS)-terc-butilo se convirtió en ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona. Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,04 min, M+H = 283,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 11,75 - 10,05 (m, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 4,92 - 4,47 (m, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 3,83 - 3,57 (m, 2H), 3,47 - 2,73 (m, 7H), 2,03 (s, 7H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

15 Los siguientes ejemplos (89-99) se prepararon a partir de hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3R,3aR,6S,7aS)-terc-butilo de acuerdo con el método del ejemplo 3:

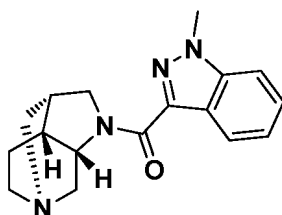
**Ejemplo 89: benzo[b]tiofen-2-il((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



20

25 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 60-90 % de B durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 92 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,78 min, M+H = 299,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,07 - 7,91 (m, 3H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 4,41 - 4,15 (m, 1H), 3,98 - 3,52 (m, 2H), 2,86 - 2,62 (m, 5H), 2,46 - 2,13 (m, 2H), 1,85 - 1,63 (m, 2H) (algunas señales ocultas por pico de agua).

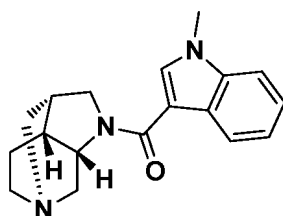
40 **Ejemplo 90: ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1-metil-1H-indazol-3-il)metanona**



45 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5

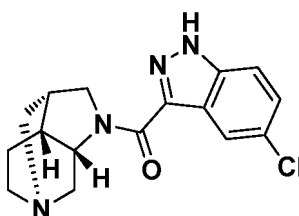
µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 15-45 % de B durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 8,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,41 min, M+H = 297,16. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,73 (td, J=0,8, 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 3H), 3,96 - 3,77 (m, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 3H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,73 (dd, J=2,6, 8,4 Hz, 1H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 91:** ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metanona



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 60-90 % de B durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 92 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,39 min, M+H = 296,17. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,25 - 8,09 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J=1,3, 7,1,8,2 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J=1,0, 7,0, 8,0 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 2,77 - 2,62 (m, 4H), 2,08 (s a, 2H), 1,69 (s a, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 92:** ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-cloro-1H-indazol-3-il)metanona

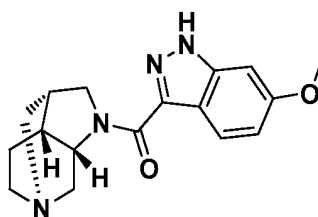


El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 15-45 % de B durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se



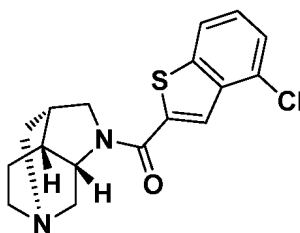
usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,56 min, M+H = 317,11. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,45 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 4,76 - 4,20 (m, 1H), 3,93 - 3,73 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,17 - 2,98 (m, 3H), 2,74 - 2,61 (m, 3H), 2,37 - 2,04 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 2H).

**Ejemplo 93:** ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(6-metoxi-1H-indazol-3-il)metanona



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 13 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,36 min, M+H = 313,16. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,36 - 13,27 (m, 1H), 8,03 (dd,  $J$  = 4,9, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (dd,  $J$  = 2,1, 3,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 4,83 - 4,22 (m, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,44 - 2,08 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H).

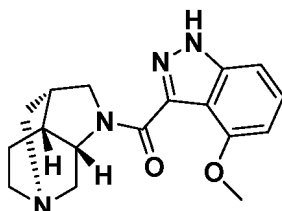
**Ejemplo 94:** 4-clorobenzo[b]tiefen-2-il((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12,4 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con

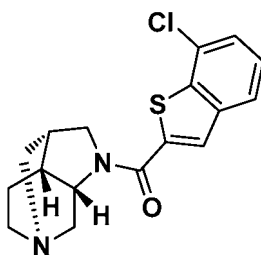
acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 3,28 min, M+H = 333,08. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,93 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,43 (m, 2H), 4,38 - 4,17 (m, 1H), 3,98 - 3,50 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 3H), 2,85 - 2,61 (m, 4H), 2,44 - 2,11 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 2H) (señales parcialmente ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 95:** ((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(4-metoxi-1H-indazol-3-il)metanona

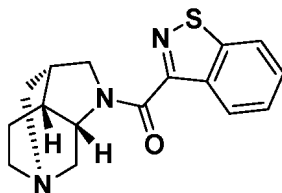


El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,3 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,18 min, M+H = 313,16. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,21 (s a, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 6,65 - 6,53 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 - 2,97 (m, 3H), 2,79 - 2,59 (m, 4H), 2,45 - 1,98 (m, 3H), 1,77 - 1,47 (m, 2H).

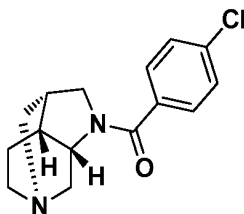
**Ejemplo 96:** 7-clorobenzo[b]tiefen-2-il((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 13,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,92 min, M+H = 333,08. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

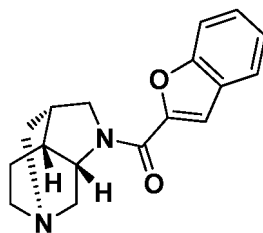
**Ejemplo 97: benzo[d]isotiazol-3-il((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**

5 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 13 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,4 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,63 min, M+H = 300,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,53 - 8,41 (m, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1H), 7,68 (ct, J=1,0, 7,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J=1,1,6,9, 8,2 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,87 - 3,56 (m, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,83 - 1,65 (m, 2H).

**Ejemplo 98: (4-clorofenil)((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**

30 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 13 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 8,8 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,38 min, M+H = 277,10. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,68 - 7,40 (m, 4H), 4,27 - 3,67 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,06 (m, 2H), 1,86 - 1,48 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

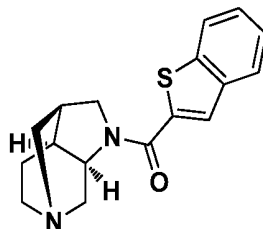
**Ejemplo 99: benzofuran-2-il((3R,3aR,6S,7aS)-hexahidro-3,6-metanopirrol[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 13 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,2 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,59 min, M+H = 283,14. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 4,54 - 4,21 (m, 1H), 3,96 - 3,62 (m, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,94 - 2,62 (m, 4H), 2,47 - 2,10 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H).

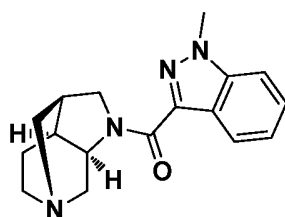
Los siguientes ejemplos (100-113) se prepararon a partir de hexahidro-3,6-metano-pirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-carboxilato de (3S,3aS,6R,7aR)-terc-butilo de acuerdo con el método del ejemplo 3:

**Ejemplo 100: benzo[b]tiofen-2-il((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



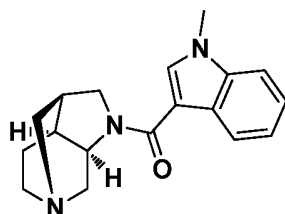
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,56 min, M+H = 299,11. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,00 (s, 3H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 4,35 - 4,12 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,18 - 2,98 (m, 3H), 2,80 - 2,54 (m, 4H), 2,40 - 2,06 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 101: ((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrolo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1-metil-1H-indazol-3-il)metanona**



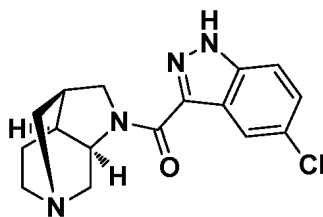
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,5 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,40 min, M+H = 297,16. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,31 - 8,10 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 1H), 4,76 - 4,19 (m, 1H), 4,13 (d, J=2,4 Hz, 3H), 3,95 - 3,69 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 3H), 2,82 - 2,62 (m, 3H), 2,36 - 2,02 (m, 2H), 1,81 - 1,57 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 102:** ((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metanona



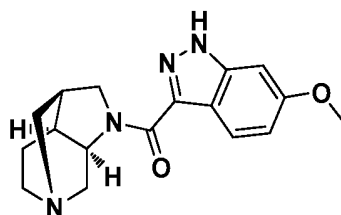
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,2 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,30 min, M+H = 296,17. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,16 (s a, 1H), 7,94 - 7,53 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J=1,2, 6,9, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J=0,9, 7,0, 7,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,18 - 2,96 (m, 2H), 2,65 (s a, 3H), 2,35 - 2,02 (m, 2H), 1,78 - 1,55 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 103:** ((3S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-cloro-1H-indazol-3-il)metanona



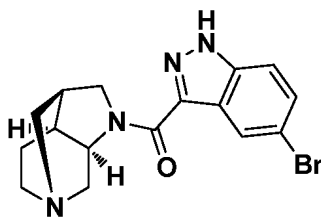
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,2 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,70 min, M+H = 317,11. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,26 - 8,14 (m, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 1H), 4,76 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 3H), 2,68 (t,  $J$  = 14,0 Hz, 3H), 2,32 - 2,05 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 104: ((3S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(6-metoxi-1H-indazol-3-il)metanona**



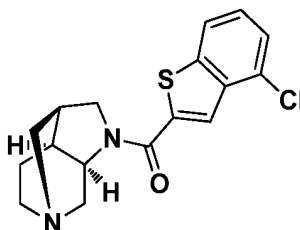
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,5 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,31 min, M+H = 313,16. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,67 - 12,92 (m, 1H), 8,26 - 7,79 (m, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 4,71 - 4,19 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 3H), 2,29 - 2,03 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H).

**Ejemplo 105: ((3S, 3aS, 6R, 7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il) (5-bromo-1H-indazol-3-il)metanona**



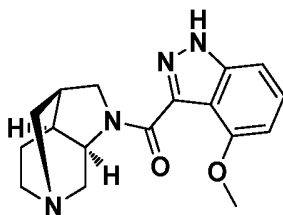
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,82 min, M+H = 361,06. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,40 - 8,34 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 4,73 - 4,20 (m, 1H), 3,90 - 3,72 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,28 - 2,04 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 106:** 4-clorobenzo[b]tiofen-2-il((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona



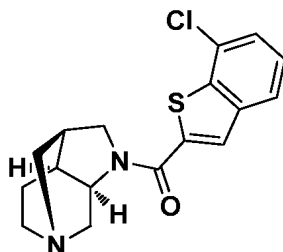
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,83 min, M+H = 333,08. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,92 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 4,33 - 4,12 (m, 1H), 3,96 - 3,50 (m, 2H), 3,28 (d, J=11,6 Hz, 4H), 2,73 - 2,58 (m, 3H), 2,41 - 2,05 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

**Ejemplo 107:** ((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(4-metoxi-1H-indazol-3-il)metanona



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,08 min, M+H = 313,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 - 13,10 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 3H), 4,25 - 3,54 (m, 1H), 3,19 - 2,97 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,75 - 1,43 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

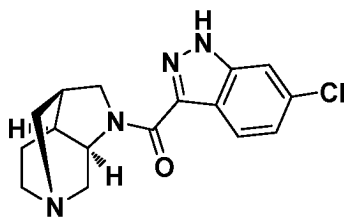
**Ejemplo 108: 7-clorobenzo[b]tíofen-2-il((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 8,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,87 min, M+H = 333,08. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,18 - 7,79 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 4,34 - 4,13 (m, 1H), 3,95 - 3,49 (m, 2H), 3,17 - 2,97 (m, 2H), 2,78 - 2,56 (m, 4H), 2,41 - 2,04 (m, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

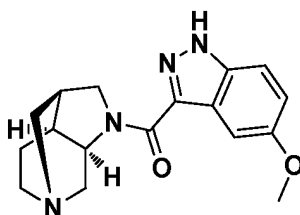
**Ejemplo 109: ((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(6-cloro-1H-indazol-3-il)metanona**





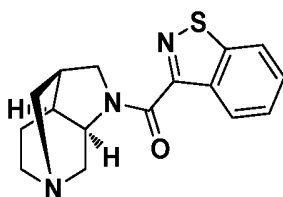
5 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,52 min, M+H = 317,11. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,24 - 8,14 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,26 (td, J=1,5, 8,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,17 (m, 1H), 3,92 - 3,73 (m, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,73 - 2,61 (m, 3H), 2,35 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

20 **Ejemplo 110:** ((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)(5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanona



25 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,76 min, M+H = 313,16. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado.

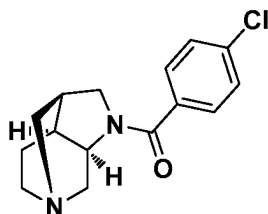
40 **Ejemplo 111:** benzo[d]isotiazol-3-il((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona



45

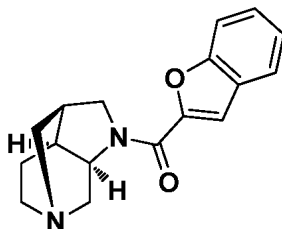
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 1,46 min, M+H = 300,11. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,41 (t, J=8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 1H), 3,86 - 3,52 (m, 2H), 3,07 (d, J=12,8 Hz, 3H), 2,81 - 2,60 (m, 4H), 2,47 - 2,07 (m, 3H), 1,74 - 1,53 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

20 **Ejemplo 112: (4-clorofenil)((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,8 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,36 min, M+H = 277,10. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,61 - 7,42 (m, 4H), 4,12 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,23 - 2,85 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,27 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,44 (m, 2H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

40 **Ejemplo 113: benzofuran-2-il((3S,3aS,6R,7aR)-hexahidro-3,6-metanopirrololo[2,3-c]piridin-1(2H)-il)metanona**



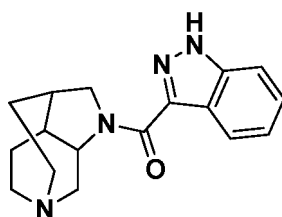
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-95 % de B durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos al 95 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,8 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna:

Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min. Condiciones de inyección 2:

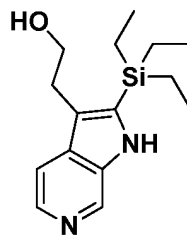
5  
 10  
 15  
 Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min. Tiempo de retención de LCMS = 2,55 min, M+H = 283,14. Se adquirió la RMN de protón en DMSO deuterado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 4,42 - 4,14 (m, 1H), 3,93 - 3,58 (m, 1H), 3,18 - 2,96 (m, 2H), 2,77 - 2,58 (m, 3H), 2,36 - 1,97 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 3H) (algunas señales ocultas por picos de disolvente/agua).

#### Ejemplo 114

(hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona

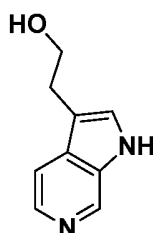


20 Etapa A: 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il)etanol



25 Un tubo a presión resellable se cargó con 4-yodopiridin-3-amina (2,4 g, 10,9 mmol), 4-(trietilsilil)but-3-inol (5,0 g, 27,3 mmol), cloruro de litio (0,46 g, 42,0 mmol), carbonato sódico (2,31 g, 21,8 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (0,45 g, 0,55 mmol), el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante ~20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 ml) y éter (75 ml). Se añadió agua (150 ml) y la mezcla bifásica se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación, y las fases se separaron, y la fracción acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 2-20 %/cloroforno, proporcionando 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il)etanol (2,45 g, rendimiento del 81 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 3,44 min, M+H = 277,25. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,79 (s, 1H), 8,65 - 8,47 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,82 (s a, 1H), 1,12 - 0,90 (m, 15H).

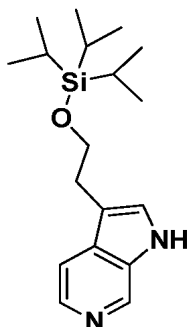
35 Etapa B: 2-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il)etanol



40 Un matraz se cargó con 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il)etanol (2,45 g, 8,9 mmol), THF (5 ml) y TBAF (11 ml de una solución 1,0 M en THF, 11 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante una noche. Después de reaccionar durante una noche, la conversión fue baja, por lo que toda la mezcla se transfirió a un recipiente a presión y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el

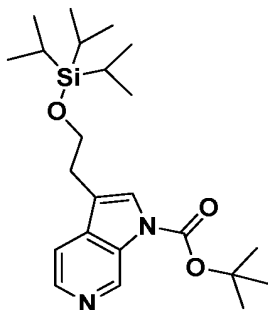
disolvente se evaporó, y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 5-40 %/cloroformo, proporcionando 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanol (2,5 g, ~55 % de pureza, rendimiento de ~96 %), que aún contenía parte de TBAF residual, pero se usó en la siguiente etapa tal cual. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,59 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,97 (t, J=6,4 Hz, 2H) (se cree que los picos se deben a TBAF no informado).

Etapa C: 3-(2-((trisisopilsilil)oxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



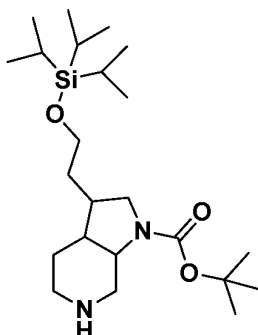
10 Un matraz se cargó con 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanol (2,5 g, ~55 % de pureza, 8,5 mmol), TIPSCI (3,6 ml, 17,0 mmol) e imidazol (1,15 g, 17,0 mmol). La mezcla se dejó madurar durante 1,5 h, después se vertió en una mezcla 1:1 de éter/EtOAc y se lavó con agua 3 x. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-100 %/hexanos, proporcionando 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,47 g, rendimiento del 54,4 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,80 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,19 - 0,96 (m, 21H) (un pico de la porción aromática ha desaparecido del espectro, posiblemente oculto por el pico de disolvente).

20 Etapa D: 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



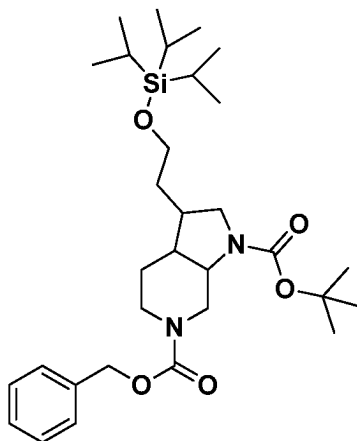
25 Un matraz se cargó con 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,47 g, 4,6 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 g, 5,5 mmol), trietilamina (0,97 ml, 6,9 mmol) y DCM (25 ml). La mezcla se dejó madurar durante 30 min, después se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos, proporcionando 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, rendimiento del 67 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,48 - 9,26 (m, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 9H), 1,19 - 1,05 (m, 21H).

30 Etapa E: 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



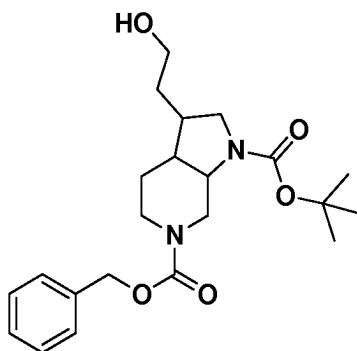
Una botella Parr se cargó con óxido de platino (0,200 g, 0,88 mmol) y una solución de 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,11 mmol) en etanol (20 ml) y se añadió ácido acético (5 ml). La mezcla se hidrogenó en un aparato Parr durante una noche. Después de reaccionar durante una noche, Los análisis por LCMS y TLC muestran una conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre bicarbonato sódico y cloroformo y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se evaporó para proporcionar 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,32 g, rendimiento del 100 % asumido con el propósito de calcular la estequiometría en la siguiente etapa).

10 *Etapa F: 1-terc-butil 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo*



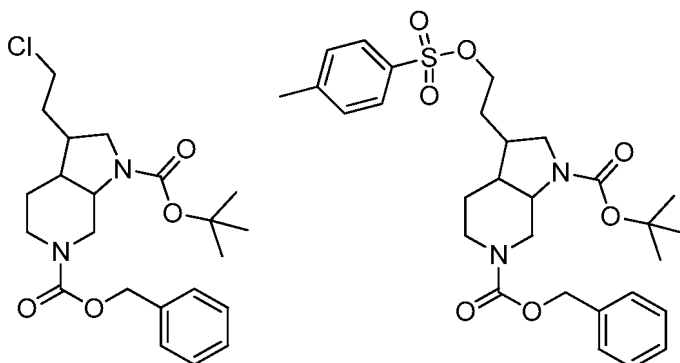
15 Un matraz se cargó con 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,32 g, 3,11 mmol), THF (15 ml) y se añadió una solución ac. al 10 % de carbonato sódico (15 ml, 14,2 mmol) y CBz-Cl (0,7 ml, 4,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, la mezcla se diluyó con cloroformo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo 3 veces más con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos, para proporcionar 1-terc-butil 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,59 g, rendimiento del 92 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 3,10 min, M+H-Boc = 461,4.

*Etapa G: 1-terc-butil 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo*



25 Un matraz se cargó con 1-terc-butil 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,59 g, 2,84 mmol), THF (25 ml) y TBAF (3 ml de una solución 1,0 M en THF, 3,0 mmol). La mezcla se dejó madurar durante 2 h, se vertió en agua y se extrajo 3 veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 15-100 % en hexanos, proporcionando 1-terc-butil 3-(2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,02 g, rendimiento del 89 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 3,82 min, M+H-Boc = 305,25.

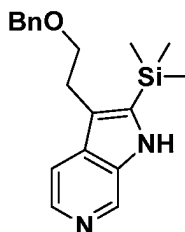
35 *Etapa H: 1-terc-butil 3-(2-cloroetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo y 1-terc-butil 3-(2-(tosiloxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo*



Un matraz se cargó con 1-terc-butil 3-(2-((triisopropilsilil)oxi)etil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,02 g, 2,52 mmol) y piridina (6,3 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió cloruro de tosilo (0,73 g, 3,83 mmol) y el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó madurar durante una noche. Parte de la piridina se evaporó en el evaporador rotatorio, y la mezcla se vertió en una mezcla de HCl 1 N y cloroformo. Las fases se separaron y el producto acuoso se extrajo dos veces más con cloroformo. Los productos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato sódico, seguido de salmuera, y los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 1-100 % en hexanos. Se recogieron dos componentes: El primer pico para eluir fue 1-terc-butil 3-(2-cloroetil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (0,35 g, rendimiento del 33 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,09 min, M+H-Boc = 323,2. El segundo pico para eluir fue 1-terc-butil 3-(2-(tosiloxi)etil)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (0,25 g, rendimiento del 18 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,07 min, M+H-Boc = 459,3.

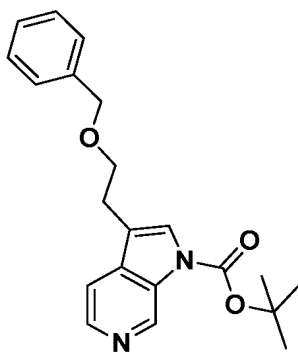
En un método alternativo, también se preparó 1-terc-butil 3-(2-(tosiloxi)etil)hexahidro-1H pirrol[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo mediante la siguiente secuencia:

Etapa I: 3-(2-(benciloxi)etil)-2-(trimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



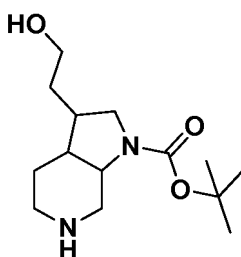
Un tubo a presión resellable se cargó con 4-yodopiridin-3-amina (2,3 g, 10,5 mmol), (4-(benciloxi)but-1-in-1-il)trimetilsilano (6,1 g, 26,1 mmol), cloruro de litio (0,44 g, 10,5 mmol), carbonato sódico (2,21 g, 20,9 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (0,43 g, 0,52 mmol), el tubo se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante ~20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 ml) y éter (75 ml). Se añadió agua (150 ml) y la mezcla bifásica se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación, y las fases se separaron, y la fracción acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 5-20 %/cloroformo, proporcionando 3-(2-(benciloxi)etil)-2-(trimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina, en forma de una mezcla con parte del regioisómero desililado (4 g, rendimiento del 118 %, contiene parte de DMF residual). Método A de LCMS: tiempo de retención del componente principal = 4,08 min, M+H = 325,5. La mezcla se disolvió en THF (100 ml) y se trató con TBAF (12,3 ml de una solución 1,0 M en THF, 12,3 mmol) a temperatura ambiente durante ~1 h. No se observó ningún cambio por TLC. La mezcla se evaporó y se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice en las mismas condiciones que antes para proporcionar 3-(2-(benciloxi)etil)-2-(trimetil-silil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina, básicamente libre del regioisómero (2,5 g, rendimiento del 63 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,80 (s, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 0,42 (s, 9H).

Etapa J: 3-(2-(benciloxi)etil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo



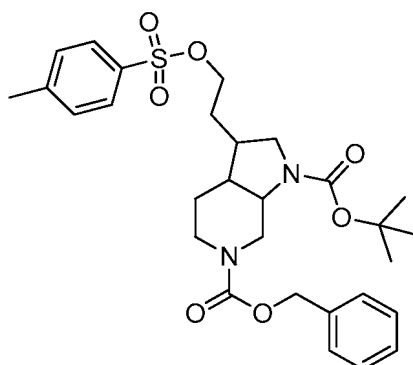
5 Un matraz se cargó con 3-(2-(benciloxi)etil)-2-(trimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2,5 g, 7,7 mmol) y una solución de TBAF en THF (8 ml, 8 mmol). La mezcla se dejó madurar durante una noche, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ((9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 5-40 %/cloroformo), proporcionando el producto desprotegido contaminado con TBAF (2,2 g). El residuo se disolvió en DCM (44 ml) y se añadieron TEA (2,4 ml, 17,4 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,85 g, 13,1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-100 % en hexanos para proporcionar 3-(2-(benciloxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, rendimiento del 45 %).  
 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,47 - 9,27 (m, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (dd, J=1,0, 5,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 1,71 (s, 9H) (H RMN también muestra acetato de etilo presente).

15 *Etapa K: 3-(2-hidroxi)etil)octahidro-1H pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH*



20 Una botella Parr se cargó con hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0,3 g), y se añadió una solución de 3-(2-(benciloxi)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 3,92 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla se trató con 55 psi (379,21 kPa) de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después de reaccionar durante una noche, la mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con una porción adicional de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0,3 g) en ácido acético (10 ml). La mezcla se hidrógeno de nuevo a la misma presión durante 3 d. Después de 3 d, la mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se filtró a través de celite, eluyendo con EtOH.  
 25 El residuo se evaporó para proporcionar 3-(2-hidroxi)etil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH, el rendimiento se asumió cuantitativo con el propósito de calcular la estequiometría para la siguiente etapa. El análisis por LCMS mostró dos picos con la masa diana, posiblemente diastereómeros: Método A de LCMS: tiempo de retención del pico 1 = 1,90 min, M+H = 271,25, tiempo de retención del pico 2 = 2,08 min, M+H = 271,3. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

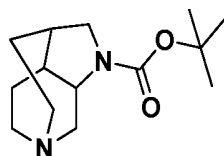
30 *Etapa L: 1-terc-butil 3-(2-(tosiloxi)etil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo*



Un matraz se cargó con 3-(2-hidroxi)etil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, AcOH (1,3 g, 3,9

mmol), THF (20 ml), carbonato potásico ac. al 10 % (20 ml) y CBz-Cl (0,84 ml, 5,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con cloroformo y las fases se separaron. El producto acuoso se extrajo tres veces más con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-100 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar un aceite transparente (1,32 g) que se disolvió de nuevo en DCM (8 ml). Se añadió piridina (8 ml), la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de tosilo (0,7 g, 3,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Parte de la piridina se evaporó y la mezcla se repartió entre HCl 1 N y cloroformo. La mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1-100 %/hexanos para proporcionar 1-terc-butil 3-(2-(tosiloxi)etil)hexahidro-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,3 g, 2,3 mmol, rendimiento del 71 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,2 min, M+H-Boc = 459,25.

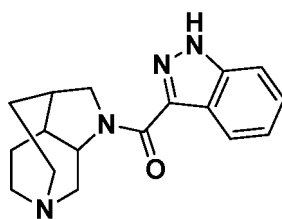
Etapa M: hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo



Una botella Parr se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (0,45 g) y se añadió una solución de 1-terc-butil 3-(2-(tosiloxi)etil)hexahidro-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo (1,3 g, 2,3 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 55 psi (379,21 kPa) durante 2 h. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, se filtró a través de celite para retirar el catalizador, eluyendo con EtOH para dar un volumen final de ~250 ml. A esta solución se le añadió carbonato potásico (1 g) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para retirar los sólidos, y se evaporó. El residuo se evaporó sobre gel de sílice en metanol y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (NH<sub>4</sub>OH al 10 %/MeOH) al 5-20 % en cloroformo para proporcionar hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (185 mg, rendimiento del 32 %) junto con algunas fracciones mixtas. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ= 4,02 - 3,77 (m, 1H), 3,68 - 3,40 (m, 1H), 3,33 - 3,08 (m, 2H), 3,08 - 2,79 (m, 4H), 2,69 - 2,40 (m, 2H), 2,09 - 1,62 (m, 5H), 1,59 - 1,44 (m, 10H) (H RMN complicada por rotámeros, la integración muestra un protón más de lo esperado).

También se convirtió 1-terc-butil 3-(2-cloroetil)hexahidro-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-bencilo en hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo usando este procedimiento, con la modificación de que el calentamiento fue a 90 °C durante 2 h en lugar de 60 °C durante una noche.

Etapa N: (hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona

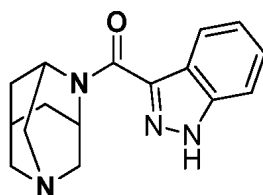


Se hicieron reaccionar hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,2 mmol) y ácido 1H-indazol-3-carboxílico (40 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el método del ejemplo 1, etapa D para proporcionar (hexahidro-1H-1,6-metanopirrollo[3,4-d]azepin-2(7H)-il)(1H-indazol-3-il)metanona (49 mg, rendimiento del 79 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,13 min, M+H = 297,25. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ= 12,81 - 10,11 (m, 1H), 8,43 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 5,07 - 4,48 (m, 1H), 4,30 - 4,08 (m, 1H), 3,70 - 2,63 (m, 9H), 2,26 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,62 (m, 6H) (la integración se complica por los rotámeros y algunas señales se ocultan por los picos de agua y disolvente, la integración proporciona más protones de los teóricos).

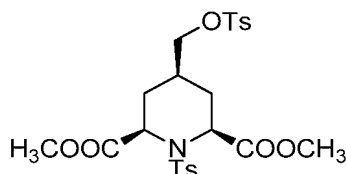
### Ejemplo 115

1,4-diazaadamantan-4-il(1H-indazol-3-il)metanona





Etapa A: 1-tosil-4-((tosiloxi)metil)piperidin-2,6-dicarboxilato de (2R,4s,6S)-dimetilo

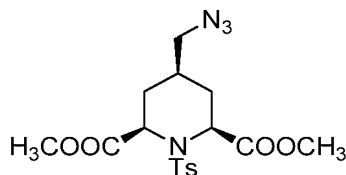


5

Se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (4,5 g, 14,59 mmol) en piridina (15 ml) y se añadió TsCl (6,96 g, 36,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 1 N y se lavó 3 veces con HCl 1 N. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac., se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 20-100 %/Hex en una columna de 80 g para proporcionar 1-tosil-4-((tosiloxi)metil)piperidin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (5,0 g, 9,27 mmol, rendimiento del 63,5 %) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,85 - 7,73 (m, 4 H), 7,34 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 7,37 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 4,50 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 3,87 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,06 - 1,97 (m, 2 H), 1,69 (dd,  $J$  = 6,5, 12,5 Hz, 3 H).

15

Etapa B: 4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-dicarboxilato de (2R,4s,6S)-dimetilo

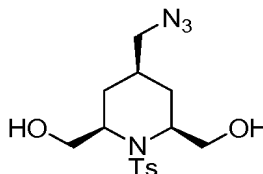


20

Un recipiente a presión resellable se cargó con 4-((tosiloxi)metil)piperidin-2,6-dicarboxilato de 1-tosilo (5,0 g, 9,27 mmol, rendimiento del 63,5 %), DMF (10 ml) y azida sódica (1,84 g, 28,4 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado tres veces, seguido de agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La H RMN mostró pequeñas cantidades de DMF y EtOAc presentes, y el material se usó sin purificación adicional: 4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (3,73 g, 9,09 mmol, rendimiento del 96 %), Método A de LCMS: tiempo de retención = 3,70 min, M+H = 433,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,85 - 7,80 (m, 2 H), 7,35 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 4,54 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2 H), 3,70 (s, 6 H), 3,25 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,13 - 2,04 (m, 2 H), 1,75 (ddd,  $J$  = 6,9, 10,6, 13,9 Hz, 2 H), 1,61 - 1,50 (m, 1 H) (algunas señales parcialmente ocultas por el pico de agua).

30

Etapa C: ((2R,4s,6S)-4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)dimetanol



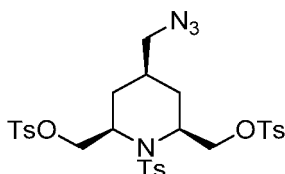
35

Se disolvió 4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (3,73 g, 9,09 mmol) en THF (91 ml) y se añadió LiBH<sub>4</sub> (9,09 ml, 18,18 mmol). La mezcla se dejó reaccionar durante una noche y después se inactivó con ~8 ml de HCl 1 N. Después de agitar durante ~10 min, la mezcla se repartió entre cloroformo y agua. Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces más con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar ((2R,4s,6S)-4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)dimetanol (2,71 g, 7,65 mmol, rendimiento del 84 %), que contenía una pequeña cantidad de THF por H RMN, pero se usó sin purificación adicional. Método A de LCMS: tiempo de retención = 3,32 min, M+H = 355,15. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,76 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2 H), 7,36 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,86 (dd,  $J$  = 4,5, 11,5 Hz, 2 H), 3,56 (dd,  $J$  = 6,5, 11,5 Hz, 2 H), 3,02 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,81 -

40

1,67 (m, 2 H), 1,21 - 1,10 (m, 2 H), 0,93 - 0,74 (m, 1 H).

*Etapa D: ((2R,4s,6S)-4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)bis(metileno)bis(4-metilbencenosulfonato)*



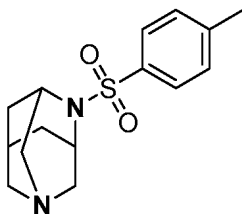
5

A una solución de ((2R,4s,6S)-4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)dimetanol (0,8 g, 2,25 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió TsCl (1 g, 2,3 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se vertió en una mezcla de HCl 1 N y EtOAc. La fase orgánica se lavó 3 veces con HCl 1 N, después bicarbonato sódico ac. saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar ((2R,4s,6S)-4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)bis(metileno) bis(4-metilbencenosulfonato) (1,03 g, 1,554 mmol, rendimiento del 68,8 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 4,33 min, M+H = 663,14. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,84 (d, J=8,3 Hz, 4H), 7,75 - 7,58 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 4H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 4,11 - 3,90 (m, 6H), 2,95 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,18 - 1,00 (m, 2H), 0,72 (d, J=4,8 Hz, 1H).

10

15

*Etapa E: 4-tosil-1,4-diazaadamantano*



20

Un matraz se cargó con (4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)bis(metileno) bis(4-metilbencenosulfonato) (165 mg, 0,249 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar la humedad residual y después se lavó abundantemente con nitrógeno, momento en el que se añadió trimetilfosfina (0,4 ml, 0,400 mmol). Después de ~3 h, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico ac. saturado. La mezcla se dejó en agitación durante 3 d a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mayor parte del THF se evaporó en el evaporador rotatorio. La mezcla se extrajo con cloroformo 3 veces y los extractos de cloroformo se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 25 g, (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 5-40 %/cloroformo sobre 10 VC, proporcionando (1r,3R,5S,7s)-4-tosil-1,4-diazaadamantano (44,5 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 61,1 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,78 min, M+H = 293,14. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,79 - 7,73 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,89 (s a, 2 H), 3,24 - 3,13 (m, 4 H), 3,08 - 2,99 (m, 2 H), 2,47 - 2,41 (m, 3 H), 2,03 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 1,92 - 1,85 (m, 2 H), 1,82 (s a, 1 H).

25

30

En un procedimiento alternativo, también se preparó 4-tosil-1,4-diazaadamantano mediante el siguiente método: Se recogió (4-(azidometil)-1-tosilpiperidin-2,6-diil)bis(metileno) bis(4-metilbencenosulfonato) (1,15 g, 1,735 mmol) en 2-butanol (10 ml). Los sólidos no eran suficientemente solubles, por lo que se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se transfirió a una botella Parr de 500 ml que contenía 100 mg de Pd al 10 %/C. La mezcla se hidrogenó durante 30 min a 55 psi (379,21 kPa). El análisis por TLC no mostró reacción, por lo que se añadió etanol (50 ml) y la mezcla se hidrogenó 1,5 h a 55 psi (379,21 kPa). El análisis por TLC no mostró de nuevo reacción, por lo que se añadieron 300 mg más de catalizador y se disolvió de nuevo al hidrogenador durante una noche.

35

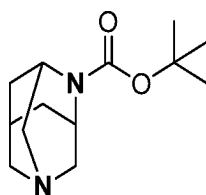
40

El análisis por TLC mostró el consumo completo del material de partida (reducción de azida) siendo el componente principal la amina. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc, después EtOH, y la mayor parte del disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con ~30 ml de 2-butanol, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg) y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110 °C. Después de 4 h, la mezcla se evaporó a sequedad, se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo 3 veces, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 40 g, eluyendo con un gradiente de (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 2-40 % en cloroformo para proporcionar 4-tosil-1,4-diazaadamantano (170 mg, rendimiento del 34 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,76 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,95 (s a, 2H), 3,21 (s a, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,04 (s a, 2H), 1,90 (s a, 3H).

45

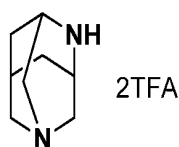
50

*Etapa F: 1,4-diazaadamantan-4-carboxilato de terc-butilo*



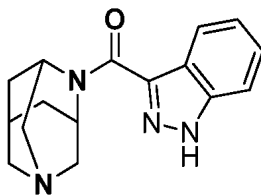
5 Se disolvió naftaleno (66 mg, 0,515 mmol) en THF (2,5 ml) y se añadió sodio (26 mg, 1,131 mmol) (cortado en pequeños trozos). No hubo reacción después de 15 min, momento en el que el sido en la solución se descompuso con la ayuda de unas pinzas. La mezcla comenzó inmediatamente a volverse de color verde y se dejó madurar durante 30 min, proporcionando un color verde intenso. En un matraz independiente, se disolvió (1r,3R,5S,7s)-4-tosil-1,4-diazaadamantano (54 mg, 0,185 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a -78 °C. La solución de naftalenuro sódico se añadió gota a gota hasta que quedó de color verde, y después se agitó durante 15 min más a la misma temperatura, se inactivó mediante la adición de 0,2 ml de cloruro de amonio ac. saturado y se dejó calentar a ta. Se  
10 añadió sulfato sódico y la mezcla se diluyó con cloroformo y se filtró. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,043 ml, 0,185 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) al 5-40 % en cloroformo para proporcionar 1,4-diazaadamantan-4-carboxilato de terc-butilo (19 mg, rendimiento del 43 %). Método B de LCMS: Tiempo de retención = 2,89 min, M+H = 239,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,19 (s a, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,29 (s, 6H), 1,97 (s a, 5H), 1,50 (s, 9H).

*Etapa G: 1,4-diazaadamantano, 2TFA*



20 Se disolvió 1,4-diazaadamantano-4-carboxilato de terc-butilo (19 mg, 0,080 mmol) en cloroformo (1 ml) y se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se maduró durante 30 min, se evaporó y se destiló azeotrópicamente con cloroformo 2x para proporcionar 1,4-diazaadamantano, 2TFA, asumiendo un rendimiento cuantitativo con el propósito de calcular la estequiometría para la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ = 4,09 (s a, 2 H), 3,93 - 3,83 (m, 4 H), 3,77 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 2,49 (s a, 1 H), 2,38 - 2,29 (m, 4 H).

*Etapa H: 1,4-diazaadamantan-4-il(1H-indazol-3-il)metanona*

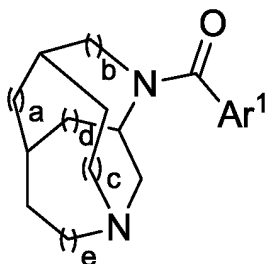


30 Un matraz se cargó con 1,4-diazaadamantano, 2TFA (29 mg, 0,08 mmol), y se añadieron DMF (1 ml), ácido 1H-indazol-3-carboxílico (16 mg, 0,096 mmol), HATU (38 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,44 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación en una corriente de nitrógeno, y el residuo se repartió entre cloroformo y bicarbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación en el evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de (9:1 de MeOH/NH<sub>4</sub>OH) del 5 % al 40 % en cloroformo, proporcionando el compuesto del título (8,2 mg, rendimiento del 35 %). Método A de LCMS: tiempo de retención = 2,62 min, M+H = 283,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,57 - 10,32 (m, 1H), 8,16 (td, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 4,88 (s a, 2H), 3,46 - 3,29 (m, 5H), 3,20 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s a, 2H).

45 Será evidente para un experto en la técnica que la presente descripción no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede incorporarse en otras formas específicas. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5

donde:

10  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftalenilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolanilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, tienopirazinilo, pirrolopiridinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo y naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio y  $Ar^2$ ;

15  $Ar^2$  es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

a es 0, b es 1, c es 0, d es 0 y e es 1; o

a es 0, b es 1, c es 1, d es 0 y e es 1; o

a es 1, b es 0, c es 0, d es 1 y e es 0;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

25  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftalenilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolanilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, tienopirazinilo, pirrolopiridinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo y naftiridinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio y  $Ar^2$ ; y

30  $Ar^2$  es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, donde:

35  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazinilo, triazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftalenilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolanilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, tienopirazinilo, pirrolopiridinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo y naftiridinilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio y  $Ar^2$ ; y

40  $Ar^2$  es fenilo sustituido con 0-1 halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

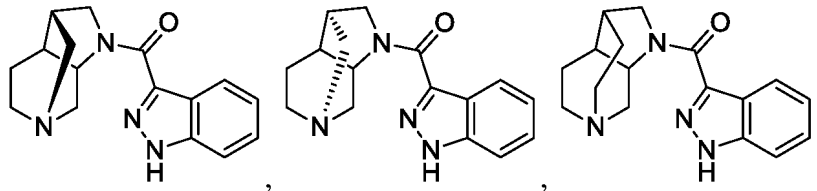
45 4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde a es 0, b es 1, c es 0, d es 0 y e es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde a es 0, b es 1, c es 1, d es 0 y e es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

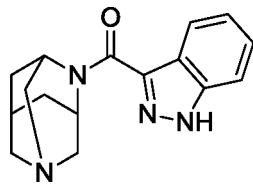
50 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde a es 1, b es 0, c es 0, d es 1 y e es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $Ar^1$  es indazolilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en



5  
y



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, artritis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes.

20 11. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 10 dirigido a esquizofrenia.

12. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 10 dirigido a enfermedad de Alzheimer.